



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA EM FELINOS

CLÁUDIA FILIPA HENRIQUES DE FREITAS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza  
Doutor António José de Freitas Duarte  
Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba  
Dr. Luís Miguel Fonte Montenegro

ORIENTADOR

Dr. Luís Miguel Fonte  
Montenegro

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Constança  
Matias Ferreira Pomba

2010

LISBOA

---





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA EM FELINOS

CLÁUDIA FILIPA HENRIQUES DE FREITAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza  
Doutor António José de Freitas Duarte  
Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba  
Dr. Luís Miguel Fonte Montenegro

ORIENTADOR

Dr. Luís Miguel Fonte  
Montenegro

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Constança  
Matias Ferreira Pomba

2010

LISBOA

---



## Agradecimentos

Aos meus pais Manuel e Isabel pela educação e valores transmitidos, pelo amor, amizade, compreensão, apoio incondicional e por estarem sempre presentes nos bons e nos maus momentos da minha vida. Por toda a força e por acreditarem sempre em mim, mesmo quando eu própria tive dúvidas. Sem o seu esforço e sacrifício este trabalho não teria sido, de todo, possível. À minha irmã, Daniela, pelo apoio, amizade e paciência.

Ao Dr. Luís Montenegro por ter aceite o papel de Orientador, tão importante no meu Estágio, por toda a partilha do seu conhecimento e experiência profissional, disponibilidade, paciência pela minha *azambulice*, boa disposição e por ter acreditado em mim desde o início.

À minha Co-Orientadora Professora Doutora Maria Constança Pomba por me guiar nesta jornada e por toda a sua sabedoria transmitida.

Ao Dr. Rui Pereira por aceitar de imediato a minha candidatura a estágio no Hospital Veterinário Montenegro, e pela orientação, profissionalismo e boa disposição.

Agradeço do fundo do meu coração a todos os restantes Médicos Veterinários do Hospital Veterinário Montenegro Cotinha, Didis, Dani, Rafa, Cláudia, Mota, Nuno e Marta e Médicos Veterinários colaboradores Joel e Cláudia Abreu, pelo ambiente de estágio proporcionado, por me ajudarem a crescer pessoal e profissionalmente, pelo acolhimento, apoio, simpatia e momentos divertidos durante este período. Agradeço especialmente ao Nuno por todo o carinho, paciência, amizade e por ser tão “pedagógico”. Também não me posso esquecer de agradecer à Elisa e aos Enfermeiros Veterinários Carla e Eduardo que tanto me ensinaram, pelo seu apoio, carinho e amizade.

Aos colegas estagiários Teresa, Lili, Tita, Catarina, Filipa, Fri, Martinha, Barros, Su, Chico e Ana, com os quais partilhei tantas aventuras, experiências e bons momentos.

A todos os meus colegas de curso mais próximos, pelos cinco anos de alegria, aflição, desespero, diversão e amizade.

A todos os docentes da Faculdade de Medicina Veterinária, especialmente ao Dr. Nuno Félix, Doutor José Sales Luís, Doutor José Henrique Duarte Correia e Doutora Manuela Rodeia, por toda a sua dedicação, e partilha de conhecimentos e experiências.

Aos meus restantes familiares e amigos, obrigada por todo o apoio e amizade.

A Deus, por olhar sempre por mim e iluminar o meu caminho.



## **Estadiamento da Doença Renal Crónica em Felinos**

### **Resumo**

A Doença Renal Crónica (DRC) é uma doença de evolução insidiosa, progressiva e irreversível, comum nos nossos animais de companhia. Trata-se da doença renal mais frequentemente diagnosticada em felinos, responsável por índices elevados de morbilidade e mortalidade, principalmente em gatos idosos. A Sociedade Internacional de Interesse Renal propôs um sistema de classificação da doença renal, com o objectivo de facilitar a aplicação de orientações clínicas adequadas para o diagnóstico, terapêutica e prognóstico desta doença.

A presente dissertação foi desenvolvida no período de Setembro de 2009 a Março de 2010, no âmbito do estágio curricular final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, no Hospital Veterinário Montenegro. Esta consistiu na caracterização de uma amostra populacional de 25 gatos com DRC, apresentados à consulta ou internados de Janeiro de 2009 e Março de 2010, com especial atenção ao estadiamento de todos estes pacientes e sub-estadiamento de 6 dos felinos. Estes animais apresentavam idades entre os 3 e os 17 anos, 48% dos quais desenvolveram anemia e em 80% a causa da DRC não foi determinada. O tempo médio de sobrevivência dos felinos que morreram desta doença foi de 243 dias. Quanto ao estadiamento, nenhum dos gatos se encontrava no estadio I, 44% estavam no estadio II, 40% no estadio III e apenas 16% se encontravam no estadio IV. De acordo com a presença e gravidade da proteinúria, 50% dos felinos foram classificados como proteinúricos, 33,3% como não proteinúricos e 16,7% apresentavam proteinúria no limite. Em relação ao sub-estadiamento baseado na pressão arterial, 50% apresentavam risco baixo, 33,3% risco mínimo e apenas 16,7% tinham risco moderado. Nenhum dos felinos apresentava evidências de lesões/complicações nos órgãos-alvo.

Este sistema de estadiamento continuará a evoluir através de novas pesquisas e estudos clínicos, no sentido de diagnosticar precocemente a doença renal, que permitirá a instituição de medidas preventivas, de tratamento e de monitorização que possam retardar a progressão da doença, melhorando a qualidade de vida destes pacientes.

**Palavras-Chave:** Doença Renal Crónica, IRIS, estadiamento, felino





## **Staging of Feline Chronic Kidney Disease**

### **Abstract**

Chronic Kidney Disease (CKD) is a disease with insidious evolution, progressive and irreversible, common in our company animals. This is the most frequently diagnosed kidney disease in felines, responsible for high rates of morbidity and mortality, especially in older cats. The International Renal Interest Society proposed a classification system for renal disease, in order to facilitate the implementation of appropriate clinical guidelines for diagnosis, prognosis and therapy of this disease.

This dissertation was developed from September 2009 to March 2010, as part of the curricular training in the Integrated Master degree in Veterinary Medicine at the Veterinary Hospital Montenegro. This consisted of the characterization of a population sample of 25 cats with CKD presented for consultation or hospitalized from January 2009 to March 2010, with special attention to the staging of all these patients and sub-staging of 6 felines. These animals were aged between 3 and 17 years, 48% of which developed anemia and 80% the cause of CKD has not been determined. The average survival time of cats that died of this disease was 243 days. As for staging, none of the cats was in stage I, 44% were in stage II, 40% in stage III and only 16% were in stage IV. According to the presence and severity of proteinuria, 50% of the cats were classified as proteinuric, 33,3% were non-proteinuric and 16,7% were borderline proteinuric. In the sub-staging based in blood pressure, 50% had low risk, 33,3% minimum risk and only 16,7% had moderate risk. None of the cats had evidence of injuries/complications in target organs.

This staging system continues to evolve through new research and clinical studies aimed at early diagnosis of kidney disease, which will allow the institution of preventive measures, treatment and monitoring that can slow disease progression, improving the quality of life of these patients.

**Key words:** Chronic Kidney Disease, IRIS, staging, feline



<b>Índice Geral</b>
---------------------

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Índice de Gráficos	viii
Índice de Anexos	ix
Índice de Abreviaturas e Símbolos	x
<b>Breve descrição das actividades realizadas durante o período de Estágio Curricular</b>	xii
<b>Introdução</b>	1
<b>PARTE I – Revisão bibliográfica: Doença Renal Crónica em Felinos</b>	3
1. Anatomia e fisiologia renal – noções gerais	3
1.1. Anatomia renal	3
1.2. Fisiologia renal	5
1.2.1. Filtração glomerular	5
1.2.2. Equilíbrio hídrico	7
1.2.3. Equilíbrio ácido-base	7
2. Conceitos	8
3. Epidemiologia	9
4. Etiologia	11
5. Fisiopatologia	13
6. Estadiamento da Doença Renal Crónica	14
6.1. Sub-estadiamento	18
6.1.1. Proteinúria	18
6.1.2. Pressão arterial	20
7. Diagnóstico da Doença Renal Crónica	21
7.1. Exame clínico	22
7.2. Diagnóstico laboratorial	24
7.2.1. Estudo bioquímico	24
7.2.1.1. Determinação da taxa de filtração glomerular	24
7.2.1.2. Creatinina	26
7.2.1.3. Fósforo	26
7.2.1.4. Cálcio	27
7.2.1.5. Potássio	28
7.2.1.6. Bicarbonato e Dióxido de carbono	28
7.2.1.7. Colesterol	29
7.2.1.8. Outros parâmetros	29
7.2.2. Estudo hematológico	29
7.2.3. Urinálise	30
7.2.3.1. Densidade urinária específica	30
7.2.3.2. Sedimento urinário	32
7.2.3.3. Urocultura	32
7.2.3.4. Avaliação bioquímica – Proteinúria	33
a. Teste rápido de bioquímica urinária	33
b. Teste turbidimétrico do ácido sulfossalicílico	34
c. Rácio proteína/creatinina urinário	35
d. Determinação da Microalbuminúria	36
7.3. Diagnóstico imagiológico	37
7.3.1. Radiologia	37
7.3.1.1. Radiografia abdominal	37

7.3.1.2. Urografia de excreção	38
7.3.2. Ecografia renal	39
7.3.3. Outras técnicas imagiológicas	40
7.4. Biópsia renal	40
8. Complicações sistêmicas da Doença Renal Crônica	42
8.1. Urémia	42
8.2. Alteração da capacidade de concentrar urina, poliúria, polidipsia e nictúria	42
8.3. Complicações gastrointestinais	43
8.4. Anemia	44
8.5. Hipertensão arterial e complicações cardiovasculares	45
8.6. Hiperparatiroidismo renal secundário	46
8.6.1. Incidência e fisiopatologia	46
8.6.2. Sinais clínicos	48
8.6.3. Diagnóstico	49
8.7. Acidose metabólica	50
8.8. Complicações neurológicas	51
9. Tratamento da Doença Renal Crônica	52
9.1. Tratamento nutricional	53
9.1.1. Proteína	53
9.1.2. Electrólitos e minerais	54
9.1.3. Lípidos	55
9.1.4. Anti-oxidantes e vitaminas	56
9.1.5. Energia	56
9.1.6. Fibra	57
9.1.7. Implementação do tratamento nutricional	57
9.2. Tratamento médico	58
9.2.1. Fluidoterapia	58
9.2.2. Controlo da náusea e vômito	59
9.2.3. Tratamento da anemia	60
9.2.4. Tratamento de hipertensão arterial sistémica	61
9.2.5. Tratamento do hiperparatiroidismo renal secundário	63
9.2.6. Tratamento da acidose metabólica	64
9.2.7. Diálise	65
9.2.8. Transplante renal	66
9.3 Recomendações terapêuticas da IRIS de acordo com o estadio da DRC	66
10. Monitorização	68
11. Prognóstico	68
<b>PARTE II – Estudo: Estadiamento e Sub-estadiamento da DRC</b>	<b>70</b>
1. Objectivos	70
2. Material e métodos	70
3. Resultados	71
3.1. Caracterização da amostra populacional em estudo	71
3.2. História pregressa e exame físico	74
3.3. Análises sanguíneas	74
3.4. Exames imagiológicos	76
3.5. Etiologia	78
3.6. Sobrevivência, morte natural e eutanásia	78
3.7. Estadiamento	79
3.8. Sub-estadiamento	81
4. Discussão	86
<b>Conclusão</b>	<b>94</b>
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>95</b>
<b>Anexos</b>	<b>101</b>

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Estrutura do rim (adaptado de Hill's, 2010).	4
Figura 2: Sistema de estadiamento da DRC (adaptado de IRIS, 2009a).	17
Figura 3: Desenvolvimento do hiperparatiroidismo renal secundário na DRC (adaptado de Kidder & Chew, 2009).	48
Figura 4: Imagem ecográfica de ambos os rins do Felino 6 (Original HVM).	77
Figura 5: Imagem ecográfica do rim esquerdo do Felino 14 (Original HVM).	77

**Índice de Tabelas**

Tabela 1: Sub-estadiamento baseado nos valores do rácio UPC em felinos (adaptado de IRIS, 2009a).	18
Tabela 2: Sub-estadiamento baseado nos valores da pressão arterial em felinos (adaptado de IRIS, 2009a).	21
Tabela 3: Recomendações terapêuticas realizadas pela IRIS para felinos, de acordo com o estadio da DRC (adaptado de Cortadellas, 2009b & IRIS, 2009b).	67
Tabela 4: Caracterização da amostra de felinos em estudo, quanto ao sexo, idade (em anos) e raça.	72
Tabela 5: Resultados das determinações de creatinina, BUN, hematócrito e proteínas totais dos 25 felinos em estudo.	75
Tabela 6: Resultados da determinação sérica de fósforo em 6 felinos com DRC.	76
Tabela 7: Alterações ecográficas observadas em 10 dos felinos em estudo.	76
Tabela 8: Relatório da citologia renal realizada ao Felino 18 diagnosticado com linfoma renal.	78
Tabela 9: Tempo de sobrevivência dos 7 felinos que morreram durante o estudo.	79
Tabela 10: Estadiamento dos felinos em estudo, de acordo com os intervalos de concentração sérica de creatinina propostos pela IRIS.	80
Tabela 11: Perfil urinário do Felino 5.	81
Tabela 12: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 6.	82
Tabela 13: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 14.	82
Tabela 14: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 15.	83
Tabela 15: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 21.	83
Tabela 16: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 22.	84
Tabela 17: Valores médios da pressão arterial sistólica nos 6 felinos sub-estadiados e sua classificação de acordo com os intervalos propostos pela IRIS.	85

**Índice de Gráficos**

Gráfico 1: Distribuição da amostra por sexo (frequência relativa).	72
Gráfico 2: Distribuição dos animais por sexo e estado reprodutivo (frequência absoluta).	73
Gráfico 3: Distribuição de idades dos felinos em estudo (em anos) (frequência absoluta).	73
Gráfico 4: Distribuição dos felinos da amostra por raças (frequência relativa).	74
Gráfico 5: Taxa de sobrevivência e mortalidade nos felinos em estudo (frequência relativa).	79
Gráfico 6: Distribuição dos felinos de acordo com o estadio da DRC (frequência relativa).	80
Gráfico 7: Correlação entre a concentração sérica de creatinina e o valor do rácio UPC dos 4 felinos que apresentavam proteinúria.	85

**Índice de Anexos**

Anexo 1: Casuística referente ao estágio realizado no Hospital Veterinário Montenegro de Setembro de 2009 a Março de 2010.	101
Anexo 2: Algoritmo para o estadiamento da DRC em felinos, proposto pela IRIS, 2009 (adaptado de IRIS 2009a).	103
Anexo 3: Algoritmo para sub-estadiamento da DRC em felinos, através da medição da proteinúria, proposto pela IRIS, 2009 (adaptado de IRIS, 2009a).	104
Anexo 4: Algoritmo para sub-estadiamento da DRC em felinos, através da medição da pressão arterial, proposto pela IRIS, 2009 (adaptado de IRIS, 2009a).	105



## Índice de Abreviaturas e Símbolos

% - Por cento  
® - Marca registada  
<sup>99m</sup>Tc-DPTA – Ácido dietileno-triaminopentacético marcado com tecnécio-99 metaestável  
ADH – Hormona antidiurética ou vasopressina  
AGPI – Ácidos gordos polinsaturados  
ASS – Ácido sulfossalicílico  
ALT – Alanina amino-transferase  
BCC – Bloqueador de canais de cálcio  
BID – A cada doze horas  
BUN – *Blood urea nitrogen*, em português, nitrogénio ureico sanguíneo  
Ca – Cálcio  
CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média  
cm – Centímetro  
CO<sub>2</sub> – Dióxido de carbono  
CTZ – *Chemoreceptor trigger zone*  
dl – Decilitro  
DRC – Doença Renal Crónica  
DUE – Densidade urinária específica  
ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*  
EV – Por via endovenosa  
FAS – Fosfatase alcalina sérica  
FeLV – Vírus da Leucose Felina  
FHV-1 – Herpesvirus felino  
FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina  
FMV – Faculdade de Medicina Veterinária  
g – Grama  
GABA – ácido γ-aminobutírico  
H<sup>+</sup> - Ião hidrogénio  
HCM – Hemoglobina corpuscular média  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - Ião bicarbonato  
Ht – Hematócrito  
HVM – Hospital Veterinário Montenegro  
IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina  
IM – Por via intramuscular  
IRA – Insuficiência renal aguda  
IRIS – *International Renal Interest Society*, em português, Sociedade Internacional de Interesse Renal  
ITU – Infecção do tracto urinário  
K<sup>+</sup> - Ião potássio  
kcal - Quilocaloria  
kg – Quilograma  
LDL – *Low density lipoproteins*, em português, lipoproteínas de baixa densidade  
MA – Microalbuminúria  
mEq – Miliequivalente  
mg – Miligrama  
ml – Mililitro  
mm – Milímetro  
mmHg – Milímetro de Mercúrio  
mmol – Milimole  
mol – Mole  
NH<sub>4</sub><sup>+</sup> - Ião amónia  
nm - Nanómetro  
P – Fósforo  
PA – Pressão arterial  
PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PU/PD – Poliúria e Polidipsia  
PIF – Peritonite Infecciosa Felina  
PO – Por via oral  
PT – Proteínas plasmáticas totais  
PTH – Paratormona  
QID – A cada 6 horas  
r-HuEPO – Eritropoietina recombinante humana  
RM – Ressonância magnética  
SC – Por via subcutânea  
SID – A cada 24 horas  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
T<sub>4</sub> – Tiroxina  
TAC – Tomografia axial computadorizada  
TFG – Taxa de filtração glomerular  
TID – A cada 8 horas  
UPC – Rácio proteína/creatinina urinário  
UTL – Universidade Técnica de Lisboa  
VCM – Volume corpuscular médio

## **Breve descrição das actividades realizadas durante o período de Estágio Curricular**

Esta dissertação foi desenvolvida no âmbito do estágio curricular final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado no Hospital Veterinário Montenegro, no Porto, sob a orientação do Dr. Luís Montenegro e co-orientação da Doutora Maria Constança Pomba. Este período teve a duração de sete meses, com início no dia 1 de Setembro de 2009 e término a 31 de Março de 2010, e uma carga horário total de 1520 horas.

O estágio incidiu na área de clínica e cirurgia de animais de companhia, durante o qual a aluna teve a oportunidade de dar continuidade à aplicação prática, iniciada no Hospital Escolar da FMV-UTL, dos conhecimentos adquiridos durante os cinco anos de curso na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, e participar de forma activa nos diversos serviços que compõem o HVM, nomeadamente Consultas, Internamento, Cirurgia, Imagiologia, Domicílios e Urgências.

No serviço de Consultas faz parte do papel da aluna o atendimento do público e recepção dos pacientes, auxiliar o Médico Veterinário em todos os procedimentos, desde a contenção até à realização de exames de diagnóstico, também a realização do exame físico, administração de medicamentos e realização de exames complementares como radiografia, exames laboratoriais, electrocardiograma, ecografia, podem ser realizados pela aluna sob a supervisão de um Médico Veterinário responsável. A aluna assistiu e participou não só em consultas de rotina, de vacinação, primeiras consultas e de controlo, mas também em consultas de diversas áreas como Oftalmologia, Otorrinolaringologia, afecções de Sistema Muscular e Osteoarticular, Toxicologia, afecções do Sistema Linfohematopoiético, doenças Infecciosas, Nefrologia e Urologia, Dermatologia, Cardiologia, afecções Respiratórias, Estomatologia e Odontologia, Endocrinologia, doenças Pancreáticas e Hepáticas, Gastrenterologia, Neurologia, Ginecologia/Obstetrícia e Andrologia (Anexo 1, tabela 1).

O serviço de Internamento foi o local onde a aluna investiu mais tempo de estágio por ser o maior pilar em termos não só de aprendizagem mas também de prática e desenvolvimento de experiência, raciocínio técnico e espírito crítico neste Hospital. É possível fazer um completo acompanhamento dos casos e o estagiário tem maior autonomia para a realização dos exames de estado geral dos pacientes diariamente, dos tratamentos, incluindo protocolos fisioterapêuticos, recolha de sangue para análises e realização de outros exames complementares, colocação de cateteres endovenosos, administração de fármacos, monitorização dos pacientes, avaliação, preparação e cuidados pré e pós-cirúrgicos, alimentação dos animais, cuidados de higiene e bem-estar animal e, sempre que necessário, monitorização contínua de pacientes em estado crítico.

Na Cirurgia, o papel da aluna é, primeiramente, facilitar o trabalho do cirurgião, ou seja, preparar o paciente, desempenhar funções de assistente de cirurgião, anestesista e/ou circulante e realizar a monitorização pós-cirúrgica. A estagiária tem também a oportunidade

de executar técnicas cirúrgicas simples, nas quais é integrado gradualmente sob a supervisão de um Médico Veterinário. Durante o estágio foi possível acompanhar cirurgias dentro das áreas, não só de Tecidos Moles, mas também de Ortopedia/Traumatologia, Oftalmologia e Cirurgia de Animais Exóticos (Anexo 1, tabela 2).

No serviço de Imagiologia, for possível realizar exames radiográficos, não só torácicos e abdominais mas também de displasia da anca e cotovelo, coluna vertebral, membros, articulações, crânio, radiografias dentárias. Assistiu e participou em inúmeras ecografias, incluindo ecocardiografias com a Doutora Cláudia Abreu, Médica Veterinária colaboradora do Hospital Veterinário Montenegro. A aluna teve também a oportunidade de assistir a tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas realizadas noutras instalações que cooperam com o Hospital (Anexo 1, tabela 3).

Nos Domicílios, o papel da aluna é auxiliar o clínico em todos os procedimentos, como contenção, recolha de sangue ou outras amostras, e administração de medicamentos.

## Introdução

A Doença Renal Crónica (DRC) caracteriza-se pela perda da funcionalidade renal devido a lesões estruturais irreversíveis, que levam à destruição de pelo menos 75% dos nefrónios funcionais em ambos os rins. É uma doença de evolução insidiosa, progressiva e irreversível. Esta é frequente nos nossos animais de companhia, sendo apontada como a doença renal mais frequentemente diagnosticada (Grauer, 2009) e a segunda causa de morte mais comum em felinos (Schenck & Chew, 2010). Embora possa ocorrer em gatos de todas as idades, é mais comumente diagnosticada em animais mais velhos com idade superior a 7 anos (DiBartola, 2009). Estima-se que cerca de 1,6 a 20% da população felina seja afectada pela DRC (Polzin *et al.*, 2005).

Seja a lesão inicial glomerular, tubular, intersticial ou vascular, todo o nefrónio sofre lesão irreversível devido à ligação intrincada das várias porções que o constituem. Estes nefrónios são substituídos por tecido fibroso, levando a que na maioria dos casos a causa não seja determinada. Esta perda acarreta várias alterações noutros departamentos do organismo, quer a nível do sistema endócrino, dos equilíbrios ácido-base e hidro-electrolítico, do metabolismo do cálcio, quer na eritropoiese (Grauer, 2009).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) propôs um sistema de classificação para a doença renal, que a categoriza em quatro estadios consoante parâmetros definidos, com o objectivo de facilitar a aplicação de orientações clínicas adequadas para o diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença (Polzin *et al.*, 2005).

O tratamento deve ser delineado individualmente para cada paciente. Quando a causa primária da doença renal não é diagnosticada torna-se impossível aplicar um tratamento específico. Muitas vezes não é possível melhorar a função renal destes pacientes e portanto, o tratamento tem como objectivo reduzir o trabalho renal para prevenir a progressão da doença e lesões adicionais, controlar os sinais clínicos associados às elevadas concentrações de toxinas urémicas no sangue e tecidos, e compensar os distúrbios metabólicos (Polzin *et al.*, 2005).

Para a terapêutica a longo prazo ser bem sucedida está aconselhada a associação de um tratamento nutricional ao tratamento médico. Este tem como principal objectivo retardar a progressão da doença, permitindo uma melhoria da qualidade e sobrevivência destes pacientes. As alterações dietéticas mais frequentemente aplicadas nos felinos com DRC incluem a redução dos teores de proteína e fósforo, e a alteração das concentrações de lípidos. A redução da proteína é importante para o controlo da azotémia e da urémia. O controlo precoce do fósforo pode aumentar o tempo de sobrevivência do paciente, pois está provado que este mineral tem correlação com a progressão da doença. A terapia nutricional, porém, não significa simplesmente alterar a dieta, é necessário também assegurar

adequada ingestão calórica e dar atenção ao método de alimentação para estimular o apetite nestes animais (Polzin *et al.*, 2005).

Devido à dinâmica e progressão naturais da doença, o tratamento não é eficaz no estadio final, terminando muitas vezes na eutanásia do animal (Elices-Mínguez, 2009).

Para o tema da Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária foi objecto de estudo o “Estadiamento da Doença Renal Crónica em Felinos”. A dissertação é composta por duas partes; a primeira consiste na revisão bibliográfica sobre a Doença Renal Crónica, e a segunda parte baseia-se num estudo realizado no Hospital Veterinário Montenegro, que consistiu em estadiar e sub-estadiar a DRC numa pequena percentagem de gatos dentro do universo de casos apresentados nesta instituição, de Janeiro de 2009 a Março de 2010.

## **PARTE I – Revisão bibliográfica: Doença Renal Crônica em Felinos**

### **1. Anatomia e fisiologia renal – noções gerais**

#### **1.1. Anatomia renal**

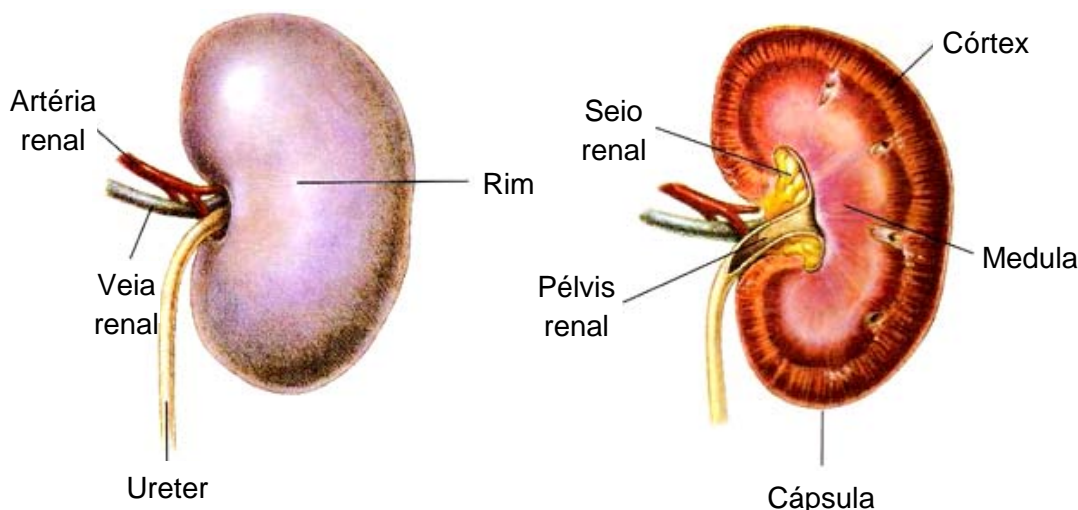
Os rins são órgãos pares bilateralmente dispostos no espaço retroperitoneal, junto da parede dorsal da cavidade abdominal, localizados lateralmente à coluna vertebral (König, 2005). Estes órgãos, nos felinos, são relativamente grandes, pesando em conjunto entre 15 a 30 gramas. Possuem coloração que varia do vermelho vivo ao amarelo escuro avermelhado, são espessos e em forma de feijão, com um bordo convexo e outro côncavo, e a sua superfície dorsal é ligeiramente achatada. Quanto às suas dimensões médias podem apresentar 38 a 44 mm de comprimento, 27 a 31 mm de largura e 20 a 25 mm de espessura (Ellenport, 1986).

O rim direito localiza-se ventralmente aos processos transversos das primeiras quatro vértebras lombares, enquanto o rim esquerdo tem uma localização mais caudal, encontrando-se ventralmente aos processos transversos da segunda à quinta vértebras lombares (Ellenport, 1986).

Ambos os rins são palpáveis através da parede abdominal (Ellenport, 1986) e estão envolvidos numa cápsula adiposa que os protege das possíveis agressões de órgãos adjacentes (König *et al.*, 2005). O rim é constituído pela cápsula fibrosa que envolve o parênquima renal, e as duas zonas bem distintas em corte transversal que constituem o parênquima: o córtex renal e a medula renal (Junqueira & Carneiro, 1999). O córtex encontra-se na periferia do parênquima, tem cor avermelhada e é finamente granuloso. A medula é constituída por uma zona externa mais escura da qual emerge o seio renal, e por uma zona interna estriada (König *et al.*, 2005).

O hilo renal localiza-se no centro do bordo medial do rim e é neste local que as artérias renais e os nervos entram e as veias renais e os ureteres (a pélvis renal, porção superior dilatada dos ureteres encontra-se alojada no seio renal) deixam o seio renal (Ellenport, 1986).

Figura 1: Estrutura do rim (adaptado de Hill's, 2010).



O sangue é conduzido aos rins através das artérias renais que se bifurcam em dois grandes ramos antes de penetrar no hilo, que irrigam respectivamente a parte anterior e a posterior do rim. Ao nível do hilo estes ramos originam as artérias interlobares que seguem entre as pirâmides renais e na junção cortico-medular formam as artérias arciformes, que seguem paralelamente à cápsula renal, percorrendo o limite entre as zonas medular e cortical. Das artérias arciformes originam-se as artérias interlobulares, que correm perpendicularmente à cápsula do rim entre os raios medulares que, juntamente com a cortical adjacente, formam os lóbulos renais. As artérias interlobulares dão por fim origem às arteríolas aferentes dos glomérulos e são responsáveis pelo transporte do sangue até aos capilares glomerulares. A este nível o sangue é conduzido às arteríolas eferentes dos glomérulos, que se ramificam formando a rede capilar peritubular, que não só fornece nutrientes e oxigénio à cortical como também está envolvida na eliminação dos resíduos resultantes do metabolismo. As arteríolas eferentes de glomérulos próximos da medular, denominados glomérulos justamedulares, constituem os *vasa recta*, responsáveis pela nutrição e oxigenação da medular. Por outro lado, os capilares glomerulares da parte superficial da cortical unem-se para formar as veias estreladas, que se reúnem às interlobulares. Estas vão então formar as veias arciformes, que afluem, dando origem às veias interlobares que por sua vez convergem na veia renal, responsável pela saída do sangue dos rins (Junqueira & Carneiro, 1999).

As zonas cortical e medular renais são formadas sobretudo por numerosos túbulos proximalmente agrupados e denominados nefrónios, que correspondem à unidade funcional do rim. Cada rim é constituído por cerca de um milhão destas unidades (Bacha Jr & Bacha, 2003). Estes são constituídos pelo corpúsculo renal ou de *Malpighi*, pelo túbulo contornado proximal, pelos ramos ascendente e descendente da ansa de *Henle*, pelo túbulo contornado distal e pelos túbulos e ductos colectores (Junqueira & Carneiro, 1999).



## 1.2. Fisiologia renal

O rim desempenha um conjunto de funções de extrema importância relacionadas com a manutenção da homeostase do organismo. Tais funções são possíveis devido à grande variedade de células que compõem os nefrónios, com funções específicas e capazes de responder, consoante as necessidades do organismo, a um conjunto intrincado de sinais (Verlander, 2009).

Os dois rins recebem cerca de 25% do débito cardíaco, filtrando o sangue de modo a excretar resíduos provenientes do metabolismo e reaproveitar substâncias filtradas necessárias ao organismo, nomeadamente água, determinados electrólitos e proteínas de baixo peso molecular. O rim altera o ritmo de reabsorção ou secreção de água e dos diversos electrólitos de acordo com o excesso ou deficiência destas substâncias no organismo, contribuindo deste modo também para a homeostase ácido-base. Estes órgãos são também responsáveis pela produção de hormonas envolvidas no controlo da pressão sanguínea e na produção de eritrócitos (Verlander, 2009).

### 1.2.1. Filtração glomerular

A filtração realiza-se no glomérulo, que consiste numa rede de capilares com estrutura especialmente destinada à retenção de elementos celulares e proteínas de médio e alto peso molecular. Este está envolto numa camada de células epiteliais denominada cápsula de *Bowman*. A área entre o glomérulo e a cápsula de *Bowman* é conhecida como espaço de *Bowman*, local que recebe o filtrado glomerular, para ser conduzido ao túbulo proximal. O filtrado glomerular é o resultado da filtração e possui composição de electrólitos e água aproximadamente idêntica ao plasma (Verlander, 2009).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é um dos parâmetros mais importantes de funcionalidade renal frequentemente avaliada na prática clínica. Esta é expressa em mililitros de filtrado glomerular formado por minuto, por quilograma de peso corporal. A TFG é determinada pela pressão efectiva de filtração, pela permeabilidade da barreira de filtração e pela área de superfície disponível para a filtração. Define-se como o produto entre a pressão final média de filtração e o coeficiente de ultrafiltração. A parede capilar glomerular cria uma barreira às forças que favorecem e se opõem à filtração do sangue. A barreira de filtração é selectivamente permeável apresentando características estruturais e químicas que determinam quais as substâncias que são filtradas e quais são retidas. Todos os componentes celulares e proteínas plasmáticas que possuem tamanho semelhante ou superior ao da molécula de albumina (raio molecular de 4 nm ou superior), são retidos na corrente sanguínea, enquanto a água e solutos são livremente filtrados (raio molecular de 2 nm) (Verlander, 2009).

Outra característica que afecta a capacidade e a velocidade das moléculas em atravessar a barreira de filtração é a sua carga eléctrica. A forma catiónica (carregada positivamente) é filtrada mais livremente que a forma neutra, e esta é preferencialmente filtrada em relação à sua forma aniónica (carregada negativamente). A forma e a possibilidade de deformação da molécula também são importantes no processo de filtração (Verlander, 2009).

As alterações da TFG são reguladas por factores sistémicos e intrínsecos. A TFG é mantida em valores relativamente constantes pelos rins, apesar das variações de pressão arterial sistémica e de fluxo sanguíneo renal. Os efeitos renais sobre a pressão sanguínea sistémica e o volume são regulados, primariamente, por factores humorais, sobretudo pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A renina é uma hormona produzida por células especializadas da parede da arteríola aferente, as células mesangiais granulares extraglomerulares. Quando ocorre diminuição da pressão de perfusão renal, mais comumente causada por hipotensão sistémica, é estimulada a libertação de renina que catalisa a transformação do angiotensinogénio, produzido no fígado, em angiotensina I. Esta é convertida numa forma mais activa, a angiotensina II, pela enzima de conversão da angiotensina, que se localiza principalmente no endotélio vascular do pulmão, mas também nos rins e em outros órgãos. A angiotensina II é um potente vasoconstritor que actua directamente com o objectivo de aumentar a pressão sanguínea sistémica e a pressão de perfusão renal. Esta promove ainda a secreção da aldosterona pela glândula supra-renal e a secreção de vasopressina (ou hormona antidiurética – ADH) pela hipófise. A aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e água no ducto colector enquanto a ADH aumenta a reabsorção de ureia e água. Essa reabsorção culmina no aumento do volume intravascular que consequentemente melhora a perfusão renal. A correcção da perfusão renal e níveis plasmáticos elevados de angiotensina II suprimem a sua secreção, gerando um mecanismo de retroalimentação negativa que assegura a manutenção da perfusão renal e da TFG dentro dos limites fisiológicos. Estes níveis elevados de angiotensina II estimulam ainda a produção e libertação da prostaglandina  $E_2$  e da prostaglandina  $I_2$  (prostaciclina), que são duas importantes prostaglandinas renais vasodilatadoras. Esta resposta é um importante modelador do SRAA (Verlander, 2009).

Os factores sistémicos que podem contribuir para as alterações na TFG incluem o controlo sistémico do volume sanguíneo e do tónus vascular. Muitas hormonas regulam o volume sanguíneo, para além da aldosterona e da ADH. Uma delas é o péptido natriurético atrial, hormona produzida no átrio cardíaco, que causa natriurese (perda de sódio) e diurese (perda de água) reduzindo o volume sanguíneo. Os factores sistémicos que afectam o tónus dos vasos incluem a ADH e as catecolaminas circulantes que causam vasoconstrição sistémica e aumento da pressão sanguínea (Verlander, 2009).

A determinação da TFG baseia-se no conceito de depuração (ou *clearance*), isto é, a velocidade com que determinada substância é removida do plasma. O *gold standard* de

determinação da TFG realiza-se através da taxa de depuração plasmática da inulina. Esta é uma substância livremente filtrada pelos glomérulos, que não é reabsorvida nem segregada pelas células tubulares renais e não é produzida pelo organismo, logo a velocidade a que é eliminada está estritamente relacionada com a TFG. Na prática clínica a TFG é frequentemente estimada através da depuração da creatinina endógena. Esta é livremente filtrada, não é reabsorvida e, pelo menos nos cães, não é segregada pelos túbulos. Para a sua determinação é necessária a recolha de urina durante um período de 24 horas (Verlander, 2009). Um outro teste utilizado é o rácio proteína/creatinina urinário, no qual não é necessária a colheita da urina de 24 horas. Outra medição possível é o rácio albumina/creatinina urinário (Elliott & Brown, 2004).

### 1.2.2. Equilíbrio hídrico

Uma das funções mais importantes do rim é a manutenção do equilíbrio hídrico do organismo. O rim possui um sistema que possibilita a excreção de urina concentrada ou diluída em relação ao plasma, de acordo com as necessidades do organismo. Este sistema está dividido em três componentes principais: (1) a génese de um interstício medular hipertónico, que permite a formação de urina concentrada, (2) a diluição do fluido tubular pelo ramo ascendente grosso e túbulo contornado distal, que permite a formação de urina diluída, e (3) a variabilidade na permeabilidade do ducto colector à água em resposta à ADH, determinando a concentração final da urina. Todos estes factores actuam em qualquer momento, permitindo uma resposta rápida do rim às modificações nos níveis de ADH com alterações correspondentes na osmolaridade da urina e na excreção de água. O primeiro e terceiro componentes são responsáveis pela formação de urina concentrada. A hipertonicidade do interstício medular necessária é obtida pela reabsorção de substâncias osmoticamente activas pelos túbulos localizados na medula e pela remoção de água do interstício pelos *vasa recta* (Verlander, 2009). A ansa de *Henle*, os ductos colectores e os *vasa recta* formam um mecanismo de contracorrente (Elliott & Brown, 2004) que aumenta a osmolaridade do interstício medular com reduzido gasto de energia (Verlander, 2009).

### 1.2.3. Equilíbrio ácido-base

O pH óptimo do sangue necessário para a função normal dos processos celulares ronda os 7,4, o qual não deve sofrer grandes alterações. O equilíbrio ácido-base é mantido por três sistemas: tampões intra e extracelulares (hemoglobina e outras proteínas, o carbonato dos ossos, o fosfato e o bicarbonato), o sistema respiratório (aumenta a velocidade de remoção do dióxido de carbono do sangue) e os rins. Os dois primeiros são responsáveis pela correcção rápida das alterações de pH, enquanto os rins são responsáveis pela homeostase

ácido-base a longo prazo e pela excreção do excesso de iões hidrogénio ( $H^+$ ). A situação mais frequente que deve ser corrigida é o excesso de  $H^+$  nos líquidos corporais. O ácido é um subproduto do metabolismo e é constantemente produzido. A quantidade de ácido produzida varia com a dieta, exercício e funções de outros processos fisiológicos (Verlander, 2009).

Os rins são responsáveis pela excreção efectiva da maior parte do excesso de  $H^+$ , principalmente a nível do túbulo proximal e no ducto colector. O túbulo proximal é responsável sobretudo pela secreção da maior parte do ácido, enquanto o ducto colector é o principal responsável pelo controlo da excreção de ácido e pelo pH final da urina. Os tampões presentes no fluido tubular são importantes na eficiência do processo de excreção ácida. Estes recebem o  $H^+$  segregado e minimizam a redução do pH no fluido tubular. Os tampões mais importantes são o bicarbonato e o fosfato (Verlander, 2009).

Outro dos principais componentes da manutenção do equilíbrio ácido-base é a formação e excreção renal do ião amónia ( $NH_4^+$ ). Este tem origem no metabolismo do aminoácido glutamina a nível das células do túbulo proximal. Este processo é denominado amoniogénese renal, durante o qual também ocorre formação de bicarbonato a partir de outros produtos do metabolismo da glutamina. A amoniogénese renal é intensificada pela acidose e é uma importante resposta renal ao aumento da carga ácida (Verlander, 2009).

## 2. Conceitos

Recentemente foi proposto que o termo *doença renal* deve ser utilizado em detrimento do termo *insuficiência renal*. Ao usar o termo *doença renal* e através do estadiamento da gravidade da doença irá facilitar a compreensão, comunicação e aplicação das orientações de manejo destes pacientes (Roudebush *et al.*, 2009).

A doença renal define-se como a presença de alterações funcionais e estruturais em um ou ambos os rins. É caracterizada pela redução da função renal ou pela presença de lesões renais. Estas lesões podem ser micro ou macroscópicas, detectadas por biópsia renal ou visualização directa dos rins, exames imagiológicos ou por marcadores de função renal determinados mediante análises sanguíneas e urinárias (Polzin *et al.*, 2005).

O uso dos termos *doença renal*, *falha renal*, *insuficiência renal*, *azotémia* e *urémia* como sinónimos pode levar a um diagnóstico errado e tratamento inadequado. *Doença renal* não deve utilizar-se como sinónimo de insuficiência renal ou urémia. Dependendo da quantidade de parênquima renal afectado e da gravidade e duração das lesões, a doença renal pode produzir ou não insuficiência renal ou urémia. É importante fazer esta distinção, pois os tratamentos de apoio e sintomático para corrigir os desequilíbrios hidro-electrolítico, ácido-base, de nutrientes e endócrinos nos pacientes com insuficiência renal, normalmente não são adequados para os pacientes com doença renal sem disfunção renal. A doença renal

pode afectar os glomérulos, túbulos, tecido intersticial e vasos. A causa ou causas específicas podem, ou não, ser conhecidas. No entanto, a informação quantitativa acerca da função renal não está definida ou implícita no termo *doença renal* (Polzin *et al.*, 2005).

A função renal adequada para a homeostase não requer que todos os nefrónios estejam funcionais. O conceito de que função renal adequada não é sinónimo de função renal normal é importante para compreender a diferença entre doença renal e insuficiência ou falha renal. O termo *falha renal* descreve o nível de disfunção orgânica e não uma entidade patológica específica. De forma semelhante o termo *insuficiência renal* implica disfunção renal, mas a um nível menos grave que a *falha renal* (Polzin *et al.*, 2005).

A azotémia consiste no aumento anormal das concentrações de produtos residuais nitrogenados não proteicos no sangue, detectados bioquimicamente como elevação nas concentrações de creatinina e ureia (Barber, 2004). Esta pode ser causada por factores que não se relacionam directamente com o sistema urinário, logo, este termo não deve ser utilizado como sinónimo de insuficiência renal ou urémia (Polzin *et al.*, 2005).

A urémia ou síndrome urémica define-se como a síndrome tóxica multissistémica resultante duma função renal anormal. Independentemente da causa esta surge quando a integridade estrutural e funcional de ambos os rins está comprometida e os sinais multissistémicos da insuficiência renal se manifestam clinicamente. A urémia caracteriza-se por múltiplas alterações fisiológicas e metabólicas que se devem ao declínio da função renal (Polzin *et al.*, 2005).

A DRC define-se como a presença de lesões renais com duração mínima de três meses, com ou sem diminuição da TFG, ou por uma diminuição da TFG superior a 50% do normal há pelo menos três meses. Este período de tempo é um dos critérios referência utilizados para o diagnóstico de DRC e é baseado no facto da hipertrofia compensatória renal e a melhoria da função poderem continuar durante um período máximo de três meses, após uma perda aguda de nefrónios funcionais (Polzin *et al.*, 2005).

### 3. Epidemiologia

As doenças renais são muito comuns em gatos. A DRC é uma das causas mais frequentes de morbilidade e mortalidade tanto nos gatos como nos cães, e encontra-se entre as doenças mais diagnosticadas em felinos geriátricos (Francey & Schweighauser, 2008; Polzin *et al.*, 2005). Apesar de afectar sobretudo animais velhos, a DRC surge com uma frequência variável em cães e gatos de todas as idades. Estima-se que a prevalência em gatos idosos seja três vezes superior comparativamente aos cães idosos, mas em ambas as espécies a incidência aumenta com a idade. A prevalência desta doença tem apresentado uma tendência crescente, o número de casos diagnosticados em gatos quadruplicou entre 1980 e 1990. Este aumento poderá estar relacionado com uma maior preocupação dos

proprietários com a saúde dos seus animais, principalmente dos animais idosos, juntamente com um maior empenho por parte dos Médicos Veterinários no diagnóstico das doenças renais (Barber, 2004). A prevalência da DRC varia entre 1,6% e 20% nos gatos, apresentando um risco 3 a 10 vezes superior de desenvolvimento de DRC, comparativamente com os cães (Palacio, 2010). Esta doença é mais frequentemente diagnosticada em gatos com idade superior a 7 anos como demonstra um estudo retrospectivo realizado em que 53% dos gatos diagnosticados com DRC apresentavam mais de 7 anos de idade, no qual o intervalo de idades variava entre 9 meses e 22 anos. Num outro estudo realizado sobre a distribuição de idades de gatos com DRC, utilizando dados recolhidos entre 1980 e 1990 na *Veterinary Medical Data Base* da Universidad de Purdue, 37% dos gatos com DRC apresentavam menos de 10 anos de idade, 31% tinham entre 10 e 15 anos e 32% idade superior a 15 anos. Um outro estudo semelhante realizado em 1988 demonstrou uma idade média ao diagnóstico de 12,6 anos, com um intervalo de 1 a 26 anos. A idade média dos 45 gatos do controlo deste estudo era de 10 anos. Em 1990 a prevalência de doenças renais entre os gatos de todas as idades foi de 16 casos por cada 1000 examinados (1,6 %), em gatos com 10 anos ou mais foi de 77 por cada 1000 examinados (7,7%), e entre os gatos com mais de 15 anos de 153 por cada 1000 examinados (15,3%) (Lulich *et al.*, 1992). Uma pesquisa mais recente realizada em 2000 também pela Universidad de Purdue utilizando os dados da *Veterinary Medical Data Base* demonstrou que a prevalência da DRC em gatos de todas as idades aumentou para 112 casos por cada 1000 estudados (11,2%), enquanto em gatos de 10 anos de idade ou mais foi de 269 por cada 1000 (26,9%), e em gatos com mais de 15 anos de idade 491 por cada 1000 gatos estudados (49,1%). Este aumento verificado entre 1990 e 2000 pode ser devido a um crescimento real na incidência da DRC na população felina ou apenas a uma maior eficácia no diagnóstico da doença (Ross *et al.*, 2006).

De acordo com alguns estudos realizados a frequência da DRC é semelhante entre fêmeas e machos, no entanto, verificou-se uma incidência cinco vezes superior em gatos *British shorthair*, Birmaneses, *Somali* e *Angora* (Ross *et al.*, 2006). Alguns estudos fazem também referência às raças *Maine Coon*, Abissínia, Siamesa e Azul da Rússia (Palacio, 2010).

Num recente estudo realizado pela IRIS em associação com a *Novartis Animal Health Field*, através da recolha de dados de 132 cães e 789 gatos com DRC a nível mundial, utilizando uma base de dados, verificou-se que 51,3% dos gatos eram machos e 48,7% fêmeas. A maioria dos felinos estavam esterilizados (91,2%) e apenas 8,8% permaneciam inteiros. A idade média situava-se nos 13 anos, sendo que 88,3% apresentavam idade superior a 6 anos. Não existiam diferenças significativas entre as diferentes raças, mas neste estudo as mais frequentemente afectadas foram os gatos domésticos de pêlo curto, os domésticos de pêlo comprido, Persas, Siameses, Europeus e os Birmaneses (IRIS, 2004).

#### 4. Etiologia

Sempre que possível a causa da DRC deve ser investigada, embora qualquer processo que leve a destruição do tecido renal possa estar na sua base (Brown, 1998). O tratamento específico que permite controlar ou eliminar a causa primária não altera as lesões renais irreversíveis já existentes, mas é importante para abrandar o desenvolvimento de lesões renais adicionais (Polzin *et al.*, 2005). Para chegar à causa primária geralmente é realizado um painel bioquímico sérico, urianálise, urocultura, radiografia abdominal e/ou ecografia abdominal. Dependendo do caso pode também ser útil a realização de biópsia renal ou punção aspiração por agulha fina (PAAF), principalmente quando apenas um dos rins parece estar envolvido (Brown, 1998).

Existem inúmeras causas conhecidas de DRC em gatos, mas na grande maioria dos casos esta permanece desconhecida (Brown, 1998). As alterações funcionais e estruturais verificadas durante as primeiras fases das doenças renais generalizadas progressivas, permitem identificar uma causa específica e localizar a lesão inicial nos glomérulos, túbulos, interstício ou vasos. No entanto, com o tempo, as alterações destrutivas de intensidade variável (atrofia, inflamação, fibrose e mineralização dos nefrónios) originam semelhanças funcionais e morfológicas com as alterações patológicas associadas a estas doenças, tornando o diagnóstico da causa muito mais difícil (Polzin *et al.*, 2005). Estudos revelam que em 29 a 66% dos casos de DRC felina não é possível chegar ao diagnóstico da causa (Barber, 2004). Esta dificuldade prende-se com três fenómenos relacionados com a evolução da doença: (1) alguns dos componentes dos nefrónios são funcionalmente interdependentes, ou seja, o resultado final de uma lesão irreversível em qualquer uma das suas porções é semelhante, acarretando invariavelmente lesões progressivas e irreversíveis noutras estruturas, (2) as respostas funcionais e morfológicas dos rins aos diferentes agentes etiológicos são limitadas, e (3) após a maturação dos nefrónios, que está concluída aproximadamente ao mês de idade, não é possível a produção de novos para substituir os que são destruídos de forma irreversível (Polzin *et al.*, 2005).

Num estudo efectuado por Minkus e Horauf (1994) em amostras de rim obtidas por biópsia em 47 felinos com azotémia primária renal, 70,4% dos casos apresentavam nefrite tubulo-intersticial crónica, glomerulopatia em 14,8%, linfossarcoma em 10,6% dos gatos e amiloidose em apenas 2,1%. As doenças glomerulares estão relacionadas com vários processos neoplásicos, metabólicos, inflamatórios e infecciosos (Polzin *et al.*, 2005).

A nefrite intersticial crónica, também denominada nefrite tubulo-intersticial crónica ou fibrose intersticial crónica, é caracterizada por rins pequenos e firmes de superfície irregular à palpação abdominal e, microscopicamente, por fibrose intersticial extensa acompanhada por atrofia tubular, nefrocalcinose e glomeruloesclerose. Este é apenas um diagnóstico

morfológico, pois as alterações histopatológicas verificadas não são específicas do processo causal (Brown, 1998).

Foi colocada a hipótese de, pelo menos, alguns dos casos terminais de DRC serem explicados por uma pielonefrite crónica ou glomerulonefrite mas, independentemente da causa, ao contrário do que acontece na DRC humana, esta não é predominantemente uma doença glomerular em gatos, mas sim uma doença tubulo-intersticial (com envolvimento glomerular) que resulta na perda de nefrónios (Sparkes, 2006).

Os processos primários que podem levar ao desenvolvimento de DRC incluem inúmeras doenças familiares, congénitas ou adquiridas. Dentro das doenças familiares encontra-se a amiloidose nos gatos Abissínios e Orientais de pêlo curto e a doença dos rins poliquísticos nos gatos Persa e *Himalaia*. Dos processos adquiridos fazem parte (1) as doenças infecciosas bacterianas, micóticas (blastomicose), leptospirose, leishmaniose, peritonite infecciosa felina (PIF), (2) as glomerulopatias, (3) a amiloidose, (4) neoplasias como linfossarcoma, carcinoma das células renais, nefroblastoma, entre outras, (5) consequência da insuficiência renal aguda (IRA), (6) hidronefrose bilateral por granuloma, carcinoma das células de transição (no trígono vesical) ou nefrolitíase, (7) rins poliquísticos adquiridos, (8) hipercalcémia maligna ou consequência de hiperparatiroidismo primário, e (9) causas idiopáticas (Polzin *et al.*, 2005).

Os retrovírus felinos FIV e FeLV podem ser potenciais causas, ainda que pouco frequentes, de glomerulonefrite em gatos. Amiloidose e glomerulonefrite são processos menos comuns, mas linfoma renal, doença do rim poliquístico, pielonefrite crónica merecem destaque como causa de DRC em felinos. O linfoma renal é uma importante causa de DRC nos gatos. Geralmente os rins apresentam tamanho normal ou aumentado e superfície irregular. A punção aspiração por agulha fina (PAAF) de tecido renal e a citologia normalmente são suficientes para chegar ao diagnóstico. Os rins poliquísticos são mais frequentemente diagnosticados em gatos de raça Persa. Surgem quistos na cortical e/ou medular que continuam a aumentar em número e tamanho com a idade, levando à perda progressiva da massa renal funcional. Esta é uma doença que afecta ambos os rins e pode ser congénita ou hereditária. Ocorre como uma doença autossómica dominante com uma prevalência mínima de 45% em algumas populações Persa (Rand, 2006). A ecografia renal é o método de imagem de eleição para o diagnóstico, não sendo necessária a realização de biópsia renal. Os quistos podem ser detectados a partir das sete semanas de idade (Chew & DiBartola, 2007).

Foi demonstrado que a administração subcutânea da vacina tripla contra o herpesvirus felino 1 (FHV-1), o calicivirus e o vírus da panleucopénia felina, que crescem em culturas de células de rim felino, induzem a produção de anticorpos contra o tecido renal felino no soro. Esta observação coloca então a questão de qual o papel que as vacinações repetidas desempenham no desenvolvimento das doenças renais crónicas (Lappin *et al.*, 2006).



Alguns alimentos podem ser a causa da DRC, mas o mecanismo ainda não é bem conhecido. A deficiência em potássio na dieta ocasionalmente ainda é causa de DRC em gatos, mas em menor escala, pois a indústria adicionou sais de potássio à composição da ração comercial de cão e gato. Durante o início de 2007, na América do Norte foi descrita a ocorrência de IRA em cães e gatos provocada pela ingestão de alimentos contaminados, aparentemente devido à melamina e ácido cianúrico presentes nos suplementos. Processos semelhantes podem levar ao desenvolvimento de insuficiência renal sub-aguda ou lesão renal crónica, provocando assim DRC (Chew & DiBartola, 2007).

O grau de suplementação de vitamina D em muitos alimentos comerciais de gato é preocupante, pois esta pode provocar hipercalcúria levando a lesões renais irreversíveis. Um estudo epidemiológico demonstrou que a alimentação *ad libitum* em gatos aumenta o risco de desenvolvimento de DRC. No mesmo estudo, o aumento da fibra na dieta, magnésio, proteínas e sódio foram associados a menor risco de ocorrência desta doença (Chew & DiBartola, 2007).

## 5. Fisiopatologia

Os nefrónios afectados na DRC apresentam uma morfologia heterogénea com lesões que vão desde a atrofia grave e substituição por tecido fibroso cicatricial, até a grande hipertrofia compensatória destas estruturas (Grauer, 2009). Esta compensação torna possível que menos de 25% dos nefrónios estejam funcionais quando a azotémia se desenvolve (Grauer & Atkins, 2007). Quando surge insuficiência renal indica que os nefrónios já não possuem capacidade para manter uma função renal adequada (Grauer, 2009).

A fisiopatologia da DRC pode ser considerada de natureza orgânica ou de natureza sistémica. A nível renal as alterações mais importantes que ocorrem são a perda de nefrónios funcionais e a diminuição da TFG. Esta diminuição leva ao aumento das concentrações plasmáticas de substâncias que normalmente são eliminadas do organismo através da excreção renal, como aminoácidos, péptidos, amónia, aminas alifáticas e aromáticas, creatinina, gastrina, renina, ureia, ácido úrico, glucagon, hormona do crescimento, entre outras. Acredita-se que as concentrações plasmáticas crescentes destas substâncias são responsáveis, pelo menos em parte, pelo conjunto de sinais clínicos denominado síndrome urémica. Esta síndrome engloba desequilíbrio de água e sódio, anemia, intolerância a carboidratos, alterações neurológicas e do tracto gastrointestinal, osteodistrofia, imunodeficiência e acidose metabólica (Grauer, 2009).

Para além da excreção de produtos do metabolismo e da manutenção do equilíbrio hidro-electrolítico, os rins são também responsáveis pela formação de hormonas como a eritropoetina, e pelo catabolismo de diversas hormonas peptídicas, o que leva a que alterações hormonais também tenham um papel fulcral na patogénese desta doença. Na

DRC ocorre diminuição da produção de eritropoetina que contribui para a anemia não regenerativa, aumento da concentração de gastrina que provoca gastrite, e diminuição do calcitriol, diminuição do metabolismo e aumento da concentração da paratormona (PTH) que pode levar ao desenvolvimento de hiperparatiroidismo (Grauer, 2009).

Os mecanismos compensatórios acabam por tornar-se inadequados, funcionando como uma via comum de progressão para a esclerose glomerular e eventual doença terminal, sendo então responsáveis por parte das alterações fisiopatológicas presentes na DRC (Rand, 2006). A osteodistrofia que ocorre secundariamente ao hiperparatiroidismo desenvolve-se numa tentativa de manter as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo. Da mesma forma, a TFG dos nefrónios que permanecem funcionais aumenta para tentar manter a função renal adequada. Esta hiperfiltração pode ser responsável pelo desenvolvimento de proteinúria e glomeruloesclerose que levam a lesão e perda adicional de nefrónios funcionais (Grauer, 2009).

Ao analisar o mecanismo fisiopatológico das doenças renais verifica-se que alguns factores presentes predis põem ao desequilíbrio oxidativo. Frequentemente, o animal apresenta-se desnutrido, com deficiências em vitaminas e minerais, o que diminui os mecanismos de defesa antioxidantes. Geralmente apresentam também fenómenos isquémicos e tóxicos que podem provocar lesões tubulares de forma aguda, assim como danos glomerulares de origem imunológica. Tudo isto favorece a instalação do stress oxidativo renal com a formação de espécies reactivas do metabolismo do oxigénio (ERMO) potencialmente lesivas ao organismo (Galvão, 2009).

A hipertensão arterial sistémica também pode contribuir para a perda progressiva de nefrónios, causando lesões glomerulares irreversíveis através do aumento das pressões intraglomerulares e glomeruloesclerose (Grauer & Atkins, 2007).

## 6. Estadiamento da Doença Renal Crónica

A IRIS foi fundada no ano de 1998. O seu objectivo primordial foi desenvolver um sistema que permite o estadiamento (I, II, III, IV) da DRC em gatos e também em cães, que facilita a aplicação de orientações clínicas adequadas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença renal. Este sistema da IRIS segue um esquema semelhante utilizado em Medicina Humana. Espera-se que a sua aplicação generalizada, com a descrição exacta dos casos, incluindo tratamento e resultados, melhore a compreensão global da evolução natural dos pacientes com DRC, e ajude a identificar as melhores abordagens para a sua gestão. Do ponto de vista individual pretende-se que o uso consistente e preciso deste sistema de classificação ajude a fornecer informações prognósticas úteis e a identificar as potenciais consequências da DRC, que exigem manejo nos diferentes estadios da doença renal (Elliott & Watson, 2010).

A longo prazo o desafio é encontrar formas de diagnosticar as doenças renais numa fase precoce do seu curso, antes mesmo dos sinais clínicos serem evidentes, para permitir a instituição de medidas disponíveis de prevenção, tratamento ou monitorização que possam retardar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações.

Quando se investiga a azotémia deve-se inicialmente determinar se a sua causa é pré-renal, renal intrínseca primária ou pós-renal (Elliott & Watson, 2010). Para isso as concentrações plasmáticas de creatinina devem sempre ser interpretadas tendo em conta a densidade urinária específica (DUE) e o exame físico, de forma a descartar causas pré e pós-renais de azotémia (Grauer, 2009). Se a causa é uma doença renal primária intrínseca o passo seguinte é determinar se esta é aguda, crónica agudizada ou crónica. No entanto, se o paciente tem uma doença renal aguda ou DRC agudizada é possível que esta possa estabilizar após 4 a 8 semanas de terapêutica, período após o qual o estadiamento pode ser realizado (Elliott & Watson, 2010).

O estadio da DRC é atribuído com base no nível de função renal. A determinação da TFG é aceite como a melhor medida da função global do rim. O ideal seria determinar a TFG para estipular os estadios. No entanto, devido a limitações técnicas e económicas esta é geralmente determinada através medição da concentração plasmática de creatinina (Polzin *et al.*, 2005). Sendo assim, actualmente o estadiamento da DRC é realizado com base na concentração de creatinina no plasma ou no soro, pois é o teste de função renal mais útil e facilmente disponível na prática veterinária (Elliott & Watson, 2010). O ideal para uma interpretação adequada dos valores e classificação da DRC é determinar a concentração plasmática de creatinina durante várias semanas, obtendo dois ou mais resultados em pacientes em jejum e correctamente hidratados (Polzin *et al.*, 2005). O sistema de estadiamento da IRIS é aplicável apenas a gatos com DRC estável e não é adequado para outras doenças que afectam a função do rim, nas quais a concentração plasmática de creatinina pode mudar drasticamente num curto período de tempo (Elliott & Watson, 2010).

As concentrações de creatinina utilizadas para definir os estadios I a IV foram alcançadas através de debate e consenso, com base na experiência clínica dos membros do Conselho, e nos dados provenientes de estudos longitudinais (Elliott & Watson, 2010).

Os dois primeiros estadios do sistema reflectem o facto do aumento da concentração plasmática de creatinina ser detectado apenas quando já existe lesão extensa do tecido renal. Assim, o estadio I (sem azotémia) e início do estadio II (azotémia ligeira) abrangem concentrações plasmáticas de creatinina que estão dentro ou no limite máximo do intervalo de referência para a maioria dos laboratórios (Elliott & Watson, 2010). Geralmente, os pacientes nestas fases não apresentam sinais clínicos de disfunção renal excepto poliúria e polidipsia. Os gatos com DRC no estadio II podem apresentar perda de peso ou apetite caprichoso. No entanto, os pacientes podem ter sinais clínicos provocados pelas lesões renais existentes (por exemplo, pielonefrite aguda, nefrolitíase). Os felinos com proteinúria

marcada ou hipertensão sistémica devido à DRC podem ter sinais clínicos relacionados com estes aspectos da doença. A função renal geralmente é estável durante um período prolongado nos gatos sem proteinúria e sem hipertensão com DRC em estadios I (creatinina sérica <1,6 mg/dl) e II (creatinina sérica 1,6 – 2,8 mg/dl). Contudo, quando ocorre progressão neste grupo de pacientes, esta pode ser provocada pela doença primária. Como consequência, o estado clínico global do paciente deve ter-se em conta quando se interpreta os valores de creatinina e outras provas de laboratório e quando se planifica o tratamento do animal (Polzin *et al.*, 2005).

Para um felino ser classificado no estadio I, outras situações anormais devem ser detectadas para existir suspeita de doença renal. Estas incluem: (1) inadequada capacidade de concentração urinária na ausência de uma causa identificável extra-renal, (2) detecção de proteinúria renal, (3) tamanho ou forma renal anormal à palpação, confirmada por imagem, (4) resultados anormais da biópsia renal, ou (5) aumento da concentração de creatinina (mesmo permanecendo dentro do intervalo de referência) em amostras seriadas (Elliott & Watson, 2010).

Os pacientes com azotémia moderada classificam-se no estadio III (creatinina sérica 2,9 – 5,0 mg/dl) da DRC. Nesta fase podem estar presentes sinais clínicos relacionados com a perda de função renal. No entanto, com um tratamento adequado geralmente não apresentam sinais clínicos de urémia. A doença renal pode avançar devido a mecanismos inerentes à sua evolução espontânea. Portanto, identificar e tratar a doença primária pode ser benéfico assim como um tratamento desenhado para modificar os factores que fazem progredir a doença renal (Polzin *et al.*, 2005).

Os gatos com azotémia severa figuram no estadio IV (creatinina sérica >5,0 mg/dl) da DRC. Esta fase também se denomina *falha renal crónica* e com frequência associa-se a sinais clínicos que surgem como consequência da perda da função renal. O diagnóstico e as iniciativas terapêuticas, nesta fase, são semelhantes ao estadio III, com a adição do tratamento delineado para prevenir ou melhorar os sinais clínicos de urémia (Polzin *et al.*, 2005).

No Projecto Epidemiológico da IRIS foi possível classificar os 789 felinos em estudo em relação ao estadio da DRC, utilizando os algoritmos de classificação da doença renal, propostos pela IRIS (aw 2, 3 e 4). Verificou-se que 33,3% dos felinos estavam no estadio I, 37,2% no estadio II, 15,4% no estadio III e os restantes 14,1% no estadio IV. A maior parte destes animais (70,5%) encontrava-se nos estadios I e II da doença (IRIS, 2004).

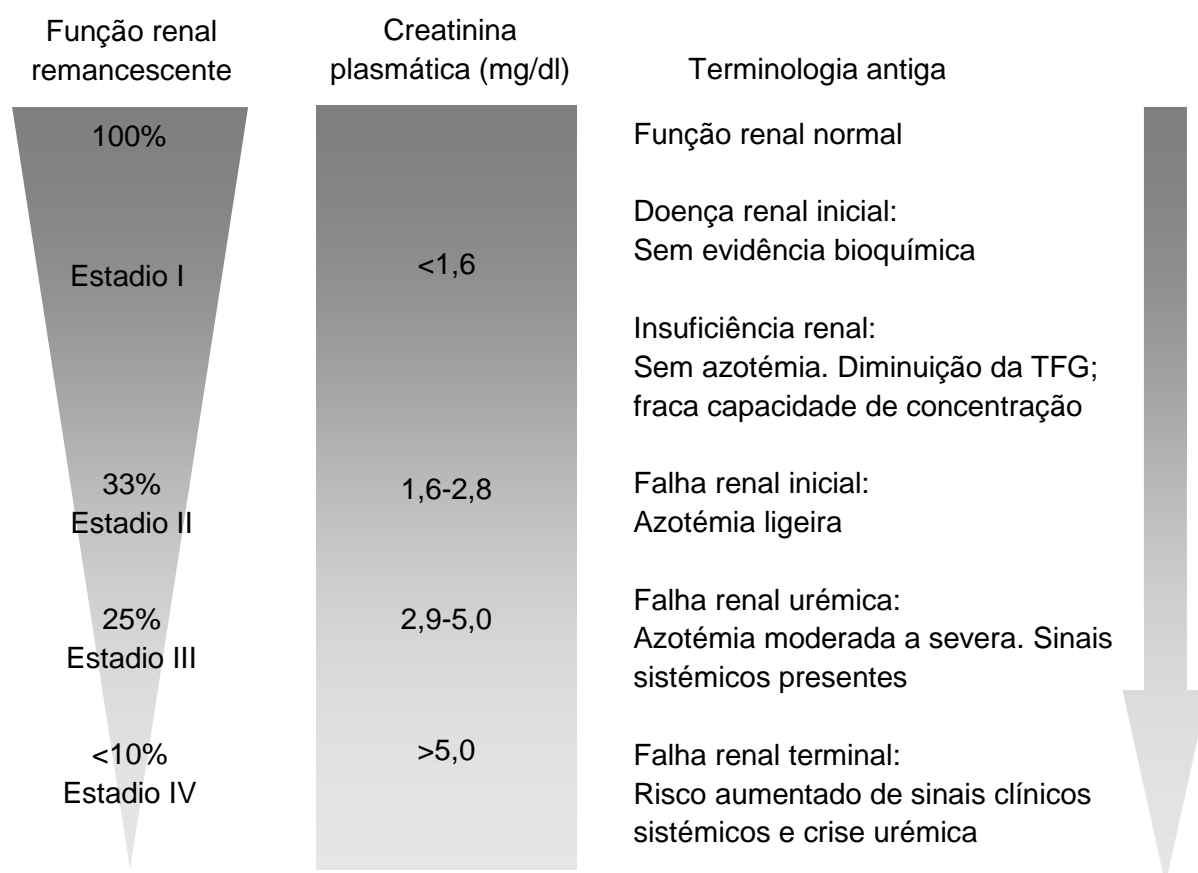
Recentemente foi incluído neste sistema de classificação um novo *estadio* denominado *paciente em risco de DRC*, que engloba felinos com concentrações plasmáticas de creatinina dentro dos valores de referência, mas que apresentam risco de desenvolvimento de doença renal. Por isso, estes devem ser regularmente monitorizados quanto à função renal e devem ser tomadas medidas de redução dos factores de risco (IRIS, 2009a).

É provável que alguns animais com DRC passem por todas as quatro fases se a doença renal progredir, enquanto outros permanecem num dos estadios sem ocorrer progressão da doença. Os animais afectados podem ser apresentados na clínica em qualquer estadio da doença, dependendo da atenção do proprietário e se o animal é ou não alvo de um rastreio regular de saúde (Elliott & Watson, 2010).

A concentração de creatinina pode ser influenciada por variações entre laboratórios, características específicas dos pacientes (por exemplo, raça, sexo, idade, condição física, massa muscular) e processos pré ou pós-renais transitórios (Polzin *et al.*, 2005).

No futuro é provável que a concentração de creatinina no sangue seja ajustada tendo em conta a condição corporal ou a massa muscular do animal. Várias fórmulas para excluir a interferência de outros factores são usadas em Medicina Humana e estão neste momento sob investigação para os pacientes veterinários. Existe também a possibilidade da medição da TFG através de um método de depuração plasmática vir a substituir a determinação da creatinina como o principal critério de estadiamento. Neste momento esta hipótese aguarda identificação e aceitação de métodos práticos adequados para a medição da TFG na prática veterinária (Elliott & Watson, 2010).

Figura 2: Sistema de estadiamento da DRC (adaptado de IRIS, 2009a).



## 6.1. Sub-Estadiamento

Após a realização do estadiamento com base na concentração plasmática de creatinina, a IRIS recomenda que estes pacientes sejam sub-estadiados, sempre que possível, de acordo com outros dois factores importantes: a quantidade de proteína excretada na urina e a pressão arterial sistémica (Elliott & Watson, 2010).

A avaliação destes dois factores é aconselhável, pois cada um deles pode ocorrer separadamente ou em conjunto em qualquer estadio da DRC, e são ambos considerados factores de risco independentes de lesão renal progressiva em Medicina Humana, que exigem tratamento específico. O mesmo parece ocorrer nos pacientes veterinários (Elliott & Watson, 2010), nos quais a proteinúria e a hipertensão podem influenciar o prognóstico (Polzin *et al.*, 2005).

### 6.1.1. Proteinúria

Para um correcto sub-estadiamento segundo a presença de proteinúria, deve confirmar-se que esta tem origem renal após a exclusão de todas as potenciais causas pré e pós-renais. Para a determinação da proteinúria o rácio UPC deve ser medido, desde que não haja evidência de inflamação do tracto urinário ou hemorragia, e a medição das proteínas plasmáticas descarte a hipótese de disproteinémias (IRIS, 2009a).

A classificação dos pacientes como não proteinúricos (NP), proteinúricos no limite (tradução do termo original inglês *borderline* – PL) ou proteinúricos (P) é baseada nos resultados do rácio UPC, apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Sub-estadiamento baseado nos valores do rácio UPC em felinos (adaptado de IRIS, 2009a).

Valores rácio UPC	Sub-estadio
<0,2	Não-proteinúrico (NP)
0,2 a 0,4	Proteinúrico no limite (PL)
>0,4	Proteinúrico (P)

A origem da proteinúria deve ser identificada. Esta pode ser causada por vários factores fisiológicos ou estados patológicos. A proteinúria fisiológica ou benigna é frequentemente transitória e diminui quando a causa subjacente é corrigida. Esta pode ser provocada por diversas condições, como exercício extenuante, convulsões, febre, exposição ao calor ou frio extremos e stress. A proteinúria patológica pode ser causada por alterações urinárias e não urinárias. Estas últimas associadas à proteinúria geralmente envolvem a produção de proteínas de baixo peso molecular que são filtradas pelos glomérulos e, posteriormente,

sobrecarregam a capacidade de reabsorção a nível do túbulo proximal. Exemplos incluem a produção de imunoglobulinas de cadeias leves (proteínas *Bence Jones*) por células plasmáticas neoplásicas, e a libertação de hemoglobina dos eritrócitos danificados que excede a capacidade de ligação da haptoglobina (Grauer, 2001).

A proteinúria patológica de origem urinária pode surgir a partir de fonte renal ou não renal. A proteinúria não renal é mais frequentemente associada a inflamação do tracto urinário inferior ou hemorragia. As alterações no sedimento urinário geralmente reflectem a causa subjacente (por exemplo, urolitíase, neoplasia, trauma ou cistite bacteriana) (Grauer, 2001). Por outro lado, a proteinúria renal é geralmente causada por lesão glomerular e, mais raramente, por lesão tubular. Esta é frequentemente de baixa magnitude mas persistente. Estes dois tipos de proteinúria renal nem sempre se poderão distinguir por meio de testes convencionais, a menos que o aumento da magnitude da proteinúria seja suficiente (UPC  $\geq 2,0$ ) para excluir a proteinúria patológica tubular renal (Lees *et al.*, 2005). Situações como glomerulonefrite e amiloidose alteram a permeabilidade selectiva dos capilares glomerulares e, frequentemente resultam em proteinúria superior a 50 mg/kg/24h e UPC superior a 3,0 (Grauer, 2001).

A proteinúria persistente com sedimento urinário normal ou acompanhado da formação de cristais de hialina é fortemente sugestiva de doença glomerular (Grauer, 2001).

Para a realização do sub-estadiamento, idealmente a proteinúria deve ser persistente, pois é considerada mais significativa que a proteinúria transitória. Esta é demonstrada pela presença de proteinúria em pelo menos três amostras de urina colhidas ao longo de um período mínimo de duas semanas (Elliott & Watson, 2010).

Para os animais proteinúricos ou proteinúricos no limite a importância do resultado depende do estadio da DRC em que se encontram. Assim, a presença de proteinúria é mais significativa no estadio III que no estadio I, pois a carga de proteína filtrada diminui com a redução na massa renal funcional (Elliott & Watson, 2010). A proteinúria pode diminuir à medida que se agrava a perda da função renal e, por isso, pode ser menos frequente em animais nos estadios mais avançados (Polzin *et al.*, 2005).

Os pacientes não proteinúricos ou com proteinúria no limite podem ser classificados como *microalbuminúricos* no teste ERD<sup>TM</sup> (teste rápido para detecção da albumina) (IRIS, 2009a). No entanto, ainda não foi determinada a função da microalbuminúria (MA) neste esquema de classificação (Polzin *et al.*, 2005).

Os pacientes com proteinúria no limite devem reavaliar-se após dois meses para serem reclassificados apropriadamente. A classificação pode mudar devido ao curso natural da doença ou em resposta ao tratamento (Polzin *et al.*, 2005), devendo portanto ser monitorizada regularmente por medição do rácio UPC (IRIS, 2009a).

### 6.1.2. Pressão arterial

A doença renal pode afectar a regulação da pressão arterial conduzindo ao desenvolvimento de hipertensão. Esta pode ser prejudicial para os rins e também pode danificar órgãos-alvo, como o coração (hipertrofia ventricular esquerda), o olho (hifema, retinopatia hipertensiva) e o cérebro (apatia, letargia, convulsões), levando a sinais extra-renais e morbilidade (Elliott & Watson, 2010).

A IRIS recomenda a medição da pressão arterial em todos os pacientes com DRC. A maior disponibilidade de técnicas de medição indirecta da pressão arterial na prática veterinária torna esta variável de fácil avaliação. Diversos métodos estão disponíveis para a determinação deste parâmetro, não existindo ainda uma abordagem padronizada. No entanto, seria importante para os profissionais a padronização das técnicas que utilizam na sua prática (Elliott & Watson, 2010). Também ainda não existe acordo geral quanto aos valores de pressão arterial considerados elevados nos animais. É provável que com mais estudos os intervalos de referência actualmente utilizados sejam alterados (Polzin *et al.*, 2005).

O sub-estadiamento com base na pressão arterial tem em conta a sua medição e a presença ou ausência de lesões nos órgãos-alvo, como se verifica na tabela 2 (Elliott & Watson, 2010).

Os pacientes são classificados como hipertensos quando a pressão arterial sistólica é superior a 160 mmHg. A hipertensão no limite caracteriza-se por pressão arterial sistólica entre 140 e 160 mmHg. Os pacientes são considerados sem hipertensão (NH) quando a sua pressão arterial sistólica é inferior a 140 mmHg (Grauer, 2009). Se não se determina a pressão arterial, diz-se que o paciente apresenta hipertensão não determinada (HND) (Polzin *et al.*, 2005).

Tal como é realizado para a documentação da proteinúria, a persistência da pressão arterial e dos riscos devem basear-se em múltiplas determinações (de preferência, várias visitas do paciente à clínica em diferentes dias, mas aceitável se for feita durante a mesma visita com pelo menos 2 horas entre determinações). Para estas medições os pacientes devem estar num ambiente calmo. A persistência deve ser avaliada em dois meses nos pacientes com risco moderado, ou em uma a duas semanas se existe risco elevado (IRIS, 2009a). No entanto, se estão presentes lesões nos órgãos-alvo, a demonstração da persistência da pressão arterial não é necessária e o tratamento deve ser instituído rapidamente. Se não existem evidências de lesões em órgãos extra-renais, deve ser realizada uma monitorização dependente da percepção do risco de desenvolvimento de tais alterações (Elliott & Watson, 2010).



Tabela 2: Sub-estadiamento baseado nos valores da pressão arterial em felinos. (adaptado de IRIS, 2009a).

<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>	<b>Sub-estadio Pressão arterial</b>
<b>&lt;150</b>	<b>&lt;95</b>	<b>0</b> Risco Mínimo
<b>150 – 159</b>	<b>95 – 99</b>	<b>1</b> Risco Baixo
<b>160 – 179</b>	<b>100 – 119</b>	<b>2</b> Risco Moderado
<b>≥180</b>	<b>≥120</b>	<b>3</b> Risco Elevado
<b>Sem evidência de lesões nos órgãos-alvo/complicações</b>		<b>Sem complicações (sc)</b>
<b>Evidência de lesões nos órgãos-alvo/complicações</b>		<b>Complicações (c)</b>
<b>Pressão arterial não determinada</b>		<b>Risco não determinado (RND)</b>

## 7. Diagnóstico da Doença Renal Crónica

Muitas das alterações detectadas na história pregressa e no exame físico do animal com DRC não são específicas, mas apenas sugestivas de problemas renais. O diagnóstico é dependente de exames laboratoriais e outros procedimentos diagnósticos (Elliott & Brown, 2004). Os marcadores sanguíneos de doença renal incluem: a elevação da concentração sérica de ureia e creatinina, a hiperfosfatémia, a hipercalémia ou hipocalémia, a acidose metabólica e a hipoalbuminémia. Na urianálise consideram-se como marcadores a incapacidade de concentração urinária, a proteinúria, a cilindrúria, a hematúria renal, a alteração do pH urinário, a concentração de glucose inapropriada na urina, e a cistinúria. Também os exames imagiológicos podem funcionar como marcadores, identificando alterações no tamanho, forma, localização, densidade e número de rins, e a presença de mineralização (Polzin, 2009a).

Caso exista suspeita de DRC, o Médico Veterinário deve determinar a presença, extensão, cronicidade e a estabilidade da doença renal, tentar identificar a causa e qualquer factor contribuinte para a progressão da doença, e diagnosticar as complicações sistémicas resultantes da doença renal (Barber, 2004).

### 7.1. Exame Clínico

Um exame clínico minucioso inclui a história pregressa/anamnese e o exame físico do animal (Houston & Radostits, 2000). Uma anamnese e exame físico apropriados são importantes para o Médico Veterinário, pois fornecem informação essencial para (1) chegar ao diagnóstico ou delinear um plano, seleccionando os exames pertinentes a realizar, (2) determinar a terapia adequada e (3) definir um prognóstico. Uma anamnese ou exame físico que não sejam abrangentes podem resultar em erros de diagnóstico, realização de exames desnecessários, invasivos e onerosos, bem como um atraso na instituição da terapêutica adequada (Houston, 2000).

O diagnóstico de DRC deve basear-se numa combinação de história pregressa/anamnese completa, exame físico e dados clinicopatológicos compatíveis (Grauer, 2009). O diagnóstico precoce em cães e gatos é actualmente uma área importante de investigação em Medicina Veterinária (Ross *et al.*, 2006).

Muitos gatos nas fases iniciais da doença renal são assintomáticos ou apresentam apenas sinais clínicos subtis ou inespecíficos que podem mascarar a doença, levando o proprietário a associar essas alterações à idade, não dando a devida importância à situação (Ross *et al.*, 2006).

A anamnese pode ser o passo mais importante do exame clínico. É fundamental realizar um questionário atento ao proprietário para obtenção de informações relevantes, que nos permitam chegar mais facilmente ao diagnóstico. Para ser válida tem de ser cuidada e completa, e para isso é necessário adoptar um sistema lógico (Houston & Radostits, 2000). Dados como a idade, sexo, espécie, raça, alimentação, vacinações, ambiente e outros aspectos de manejo devem ser registados (Radostits, 2000).

A anamnese de todos os pacientes que apresentam problemas potencialmente de origem no sistema urinário deve incluir informação sobre o seu início (agudo ou gradual), evolução, resposta a tratamentos anteriores. Em relação ao manejo é importante saber se é um gato de interior ou exterior, se é animal de companhia, reprodução ou exposição, a origem geográfica e viagens realizadas, contacto com outros animais, vacinações, dieta e informação sobre traumatismos, doenças ou cirurgias anteriores. É importante perceber qual a quantidade de água ingerida pelo animal diariamente e a frequência e volume de urina, se o animal apresenta polaquiúria, disúria ou hematória. Deve ter-se em atenção a diferenciação entre disúria e polaquiúria da poliúria, e a poliúria da incontinência urinária, uma vez que é frequente a confusão destes termos por parte dos proprietários. A distinção é importante para mais facilmente se chegar ao diagnóstico, pois a poliúria pode ser um sinal de doença do tracto urinário superior, enquanto a polaquiúria e a disúria geralmente indicam doença do tracto urinário inferior (Ford & Mazzaferro, 2006). O proprietário tende a detectar mais facilmente a polidipsia que a poliúria. É também importante tentar perceber se o animal

esteve em contacto com nefrotoxinas ou se foram administrados fármacos que poderiam causar PU/PD, como corticosteróides ou diuréticos (Ford & Mazzaferro, 2006).

Normalmente, os animais nos estadios I e II da DRC não apresentam sinais clínicos de disfunção renal, excepto PU/PD. A polidipsia desenvolve-se de forma a compensar a poliúria obrigatória. Se a ingestão de líquidos é insuficiente ocorre desidratação (Polzin *et al.*, 2005). Ocasionalmente, gatos no estadio I podem também apresentar perda de peso e apetite caprichoso. No entanto, é possível observarem-se sinais clínicos relacionados com lesões renais provocadas por outras afecções (como pielonefrite ou nefrolitíase), ou com problemas associados à DRC (como proteinúria marcada ou hipertensão arterial sistémica) (Polzin *et al.*, 2005).

A anorexia/inapetência é o sinal mais comum, ocorrendo em 80% dos gatos que sofrem de DRC. A perda de peso é também um sinal frequente, associada a uma má condição corporal. Letargia ou depressão são igualmente sinais comuns descritos pelos proprietários. Nictúria ou urinar em locais inadequados também podem ser observados e devem diferenciar-se de outras possíveis causas, como alterações comportamentais (Rand, 2006). A fraqueza ocorre em cerca de 50% dos animais e é frequentemente associada a hipocalémia. Os donos descrevem que os gatos ficam relutantes em saltar ou apresentam um salto instável e tornam-se menos activos. A constipação/obstipação também é frequente, como resultado da desidratação. O vômito é menos comum, e se estiver presente é geralmente intermitente (Rand, 2006).

No Projecto Epidemiológico desenvolvido pela IRIS os sinais clínicos mais frequentemente descritos na história pregressa destes pacientes foram a PU/PD (40,3%), a perda de peso (40,1%), a perda de apetite (22,8%), o vômito (22,4%) e a letargia (12%) (IRIS, 2004).

Em Medicina Veterinária recomenda-se o exame físico do estado geral do animal de modo a determinar os sistemas corporais envolvidos, e a partir daí realizar um exame especial dos sistemas ou aparelhos em que se verificaram alterações (Houston, 2000). No caso da DRC, entre outros aspectos, deve-se avaliar o estado de hidratação pela prega de pele e hidratação das mucosas, pesquisar evidência de edema subcutâneo ou ascite sugestiva de síndrome nefrótico. Examina-se a cavidade oral para verificar a cor das mucosas (geralmente pálidas em caso de anemia), a presença ou não de úlceras ou necrose da ponta da língua. Um exame do fundo do olho pode fornecer evidência de problemas na retina associados a hipertensão sistémica secundária a doença renal (Rubin, 2000). A frequência e o tipo de pulso, o tempo de repleção capilar e a frequência cardíaca devem ser registados. Os animais jovens em crescimento que apresentam DRC podem desenvolver osteodistrofia fibrosa, que se caracteriza pelo alargamento e deformação do maxilar e mandíbula (Ford & Mazzaferro, 2006).

Deve realizar-se a palpação do abdómen para avaliar os rins quanto à localização, tamanho, forma, consistência e existência de dor. Estes geralmente estão pequenos e/ou irregulares,

mas, ocasionalmente, podem estar aumentados de tamanho devido a situações de amiloidose, neoplasia ou rins poliquísticos (Rand, 2006).

No exame físico é ainda possível observar má condição corporal e do pêlo e tiróide passível de ser palpada (Ross, 2008).

Os sinais clínicos mais frequentemente observados durante o exame físico destes pacientes no Projecto Epidemiológico da IRIS foram: problemas dentários (34.5%), palpação renal anormal (18.4%), perda de peso (17%), alterações da pelagem (16.6%) e desidratação (10.9%) (IRIS, 2004).

A urémia severa associada a uma agudização da DRC ou associada a DRC em estadio final pode ser a causa de diversos sinais clínicos apresentados, como halitose, ulceração da mucosa oral e língua, alteração da coloração da superfície dorsal e descamação da ponta anterior da língua. A diarreia quando ocorre é frequentemente provocada por uma enterocolite urémica. A urémia também pode levar a convulsões, estado estupor e coma no estadio terminal da doença (Barber *et al.*, 2006).

Sinais clínicos relacionados com hipertensão arterial sistémica também podem surgir: sinais oculares como cegueira súbita com pupilas dilatadas, edema, descolamento, hifema ou hemorragia retinianas e tortuosidade dos vasos da retina, sopro cardíaco sistólico e ritmo de galope, e sinais neurológicos como convulsões e letargia (Barber *et al.*, 2006).

## 7.2. Diagnóstico laboratorial

Os sinais clínicos associados à DRC são inespecíficos e a história é muitas vezes escassa, tornando o diagnóstico laboratorial importante em todos os animais com doença renal (Heine, 2008). Os parâmetros analíticos que devem ser avaliados sistematicamente em felinos com DRC incluem um painel bioquímico completo, o perfil hematológico e a urianálise.

### 7.2.1. Estudo bioquímico

#### 7.2.1.1. Determinação da taxa de filtração glomerular

A determinação da TFG pode permitir o diagnóstico precoce da doença renal. A TFG deve ser medida quando existe suspeita de doença renal em animais com sinais compatíveis, sem azotémia ou com elevações ligeiras da creatinina plasmática, na selecção de raças com predisposição para doença renal familiar, na monitorização pré-cirúrgica ou pós-tratamento, entre outras situações. A determinação sequencial da TFG é útil para a avaliação dos efeitos da terapêutica sobre a função renal ao longo do tempo (Heine, 2008).

A TFG está directamente relacionada com o número de nefrónios funcionais, logo, a sua quantificação é considerada o melhor método de avaliação da função renal. As substâncias que são excretadas pelo organismo apenas por via renal podem ser utilizadas para medir a TFG, medindo a taxa de aparecimento da substância na urina (*clearance* urinária) ou a sua taxa de desaparecimento do plasma (*clearance* plasmática). As características da substância ideal incluem a ausência de metabolismo sistémico, livre filtração através do glomérulo e ausência de secreção ou reabsorção da substância através dos túbulos renais (Kerl & Cook, 2005).

Se a taxa de produção de uma substância no organismo é estável e a taxa de excreção é dependente principalmente da TFG, a simples medição da concentração plasmática dessa substância irá fornecer indicação da TFG. À medida que a TFG diminui, a concentração plasmática da substância irá aumentar (Elliott & Brown, 2004).

Como foi referido anteriormente, a depuração urinária da inulina tem sido considerada o *gold standard* para a determinação da TFG, tanto em humanos como no cão e no gato (Heine, 2008), pois não é produzida pelo organismo, é livremente filtrada pelos glomérulos e não é reabsorvida nem segregada pelas células tubulares renais (Verlander, 2009). A sua medição é realizada através da infusão por via endovenosa de uma solução contendo inulina, para produzir uma concentração plasmática estável e, em seguida, são realizadas colheitas de urina a intervalos de tempo definidos para determinar a *clearance* urinária. Este método é utilizado apenas para fins de investigação (Elliott & Brown, 2004), devido à sua limitada disponibilidade comercial (Kerl & Cook, 2005).

Uma série de substâncias marcadoras têm sido estudadas como ferramentas clínicas para a medição da TFG. Estas incluem a creatinina, o iohexol e o  $^{99m}\text{Tc}$ -DPTA (Elliott & Brown, 2004). Todos estes métodos apresentam vantagens e desvantagens, sendo que a principal vantagem da creatinina é que esta pode ser facilmente analisada na prática clínica, enquanto o iohexol apresenta um tempo de excreção de apenas  $\frac{1}{3}$  em relação à creatinina, sendo considerado o teste mais rápido e preciso para medir a função renal. Estes dois métodos podem ser considerados complementares (Heine, 2008). A *clearance* do  $^{99m}\text{Tc}$ -DPTA pode ser mensurada por cintigrafia, que é um método não invasivo e que fornece resultados confiáveis. Esta técnica é considerada menos morosa que os métodos convencionais de determinação da TFG, não exige a recolha de urina e, ao contrário dos restantes métodos utilizados, pode medir a função renal individual. As principais desvantagens desta técnica incluem o uso de isótopos radioactivos, isolamento de curta duração do paciente na sequência do estudo, e a necessidade de equipamentos especializados e competências (Kerl & Cook, 2005).

### 7.2.1.2. Creatinina

A creatinina é um produto resultante do metabolismo muscular, sendo a sua taxa de produção dependente da massa muscular do animal. É uma molécula polar de 113 g/mol de peso molecular que é livremente filtrada e minimamente reabsorvida e segregada pelos túbulos renais. A excreção não renal da creatinina, na maioria dos casos, é insignificante (Elliott & Brown, 2004). A medição dos seus níveis séricos é geralmente utilizada como indicadora da função renal (Sparkes, 2006). À medida que a TFG diminui, a concentração plasmática da creatinina aumenta (Kerl & Cook, 2005). No entanto, a concentração plasmática de creatinina é uma ferramenta de diagnóstico muito imprecisa e insensível para definir o grau e detectar a presença de disfunção renal de forma confiável (Elliott & Brown, 2004). Isto porque, (1) a taxa de formação da creatinina está relacionada com a massa muscular do animal, que varia de indivíduo para indivíduo tendendo a diminuir com a idade, (2) existe uma relação exponencial, e não linear, entre a creatinina plasmática e a TFG (Elliott, 2009a), e (3) apenas ocorre aumento da concentração sérica de creatinina quando 75% do tecido renal já foi destruído (Elliott & Brown, 2004).

Apesar destas desvantagens, as medições seriadas da creatinina sérica num animal com massa muscular estável e realizadas pelo mesmo laboratório, fornecem informações relevantes sobre as alterações da função renal ao longo do tempo. Além disso, permite realizar o estadiamento da doença renal quando à evolução, que é útil para elaborar a terapêutica mais adequada (Elliott & Brown, 2004). Para que este parâmetro reflecta melhor a TFG, a medição da concentração plasmática de creatinina deveria ter em conta a massa muscular, idade e outros factores não renais que possam influenciar os resultados (Elliott, 2009a).

No geral, as concentrações séricas de creatinina reflectem a função renal com maior precisão que as concentrações séricas de ureia (Sparkes, 2006), pois aproximadamente 50% da ureia filtrada no glomérulo é reabsorvida nos túbulos renais (Kerl & Cook, 2005). Para além disso, a sua concentração plasmática é afectada por uma grande variedade de factores não renais (Elliott & Brown, 2004).

### 7.2.1.3. Fósforo

O fósforo é livremente filtrado no glomérulo e reabsorvido por um processo de co-transporte de sódio a nível do túbulo contornado proximal. Não existe nenhum mecanismo de secreção activa para que o organismo possa regular a excreção de fósforo. Isto significa que quando a TFG diminui, os nefrónios que permanecem funcionais apenas podem aumentar a excreção de fósforo através da redução do processo de reabsorção a nível tubular, que é

regulado pela PTH. Assim, a concentração plasmática de fósforo aumenta à medida que a TFG diminui, a menos que a ingestão de fósforo seja alterada (Elliott & Brown, 2004).

Geralmente, os aumentos significativos da concentração plasmática de fósforo em animais com DRC, só se reflectem quando a concentração plasmática de creatinina está acima dos valores de referência. Alterações na ingestão de fósforo na dieta e o aumento compensatório na concentração de PTH plasmática podem provocar variações nessa situação (Elliott & Brown, 2004).

A concentração plasmática de fósforo é superior em animais jovens, mas os valores de referência de muitos laboratórios abrangem adultos e animais em crescimento, o que pode dificultar a detecção precoce do aumento de fósforo sérico acima do normal (Kidder & Chew, 2009).

Cerca de um terço do fósforo extracelular é inorgânico, a maioria do qual se encontra livre. Frequentemente é este fósforo que é quantificado no soro pelos laboratórios clínicos (Kidder & Chew, 2009).

#### 7.2.1.4. Cálcio

A medição da concentração plasmática de cálcio total deve estar incluída nas análises bioquímicas de rotina, particularmente em animais que apresentam sinais de PU/PD. Em animais com DRC a concentração plasmática de cálcio total está usualmente dentro dos valores de referência, mas a distribuição das três formas plasmáticas existentes de cálcio sofre drásticas alterações. Estas três formas compreendem o cálcio ionizado (50% do cálcio total), o cálcio ligado a proteínas transportadoras, predominantemente a albumina (40%), e os complexos de íons cálcio com pequenos aniões, como o lactato, o citrato, o bicarbonato e o fosfato (10%). As potenciais alterações no equilíbrio ácido-base destes pacientes afectará a ligação do cálcio à albumina. Na acidose esta ligação é diminuída, levando ao consequente aumento das outras duas formas de cálcio (Elliott & Brown, 2004).

A concentração plasmática de cálcio total pode estar diminuída, normal ou elevada em gatos com DRC. As alterações na quantidade de complexos de cálcio permitem fazer uma previsão da concentração sérica de cálcio ionizado, mas frequentemente um aumento nos complexos de cálcio resulta numa concentração sérica de cálcio total normal apesar da diminuição do cálcio ionizado (DiBartola, 2009). Num estudo realizado por Barber e Elliott (1998) para a avaliação da homeostase do cálcio em felinos com DRC, verificou-se através da medição do cálcio plasmático total que 21% dos gatos apresentavam hipercalcémia e 8% hipocalcémia. Pelo contrário, 6% dos gatos apresentavam concentrações de cálcio ionizado elevadas em comparação com 26% com valores baixos. Esta concentração plasmática de cálcio ionizado diminuída apenas foi detectada em animais com DRC avançada (Barber & Elliott, 1998). A concentração sérica de calcitriol está diminuída nos pacientes com DRC

avançada, mas geralmente encontra-se dentro dos limites de referência nos gatos com doença ligeira a moderada (DiBartola, 2009).

#### 7.2.1.5. Potássio

Os íons potássio ( $K^+$ ) são importantes na regulação do processo de excitação das membranas plasmáticas. A sua concentração plasmática é rigorosamente regulada. A nível renal ocorre reabsorção da carga filtrada pelo túbulo proximal, e a excreção através do túbulo contornado distal é rigorosamente regulada por um mecanismo sensível à aldosterona. Na DRC os nefrônios que permanecem funcionais adaptam-se de forma a manter a secreção de  $K^+$ , assegurando a sua homeostase. Nos animais com DRC a progressão da doença renal e o aumento da taxa de fluido tubular podem levar à perda excessiva de  $K^+$  na urina. Além disso, a excreção de  $K^+$  através do cólon também está aumentada. Ao interpretar a concentração plasmática de  $K^+$  nestes pacientes, é importante reconhecer que as suas flutuações também podem ocorrer como resultado do seu movimento entre os fluidos intra e extracelular (Elliott & Brown, 2004), pois, o potássio intracelular corresponde a mais de 95% do potássio total do organismo, tornando difícil a avaliação do balanço deste ião com base apenas na sua concentração sérica. Cerca de 20 a 30% dos gatos com DRC desenvolvem hipocalémia (DiBartola, 2009).

#### 7.2.1.6. Bicarbonato e Dióxido de carbono

A determinação da concentração de ião bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) ou de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) total é importante na avaliação do paciente azotémico. A acidose metabólica pode ocorrer em animais com azotémia severa, particularmente em pacientes com agudização da DRC. A medição destes parâmetros ácido-base na prática clínica pode facilitar o diagnóstico das alterações metabólicas e tornar a sua terapêutica mais eficiente. A avaliação destes deve ser realizada imediatamente após a colheita da amostra, de forma a minimizar as alterações significativas que ocorrem no pH e na pressão parcial de  $CO_2$ . A colheita do sangue deve ser realizada 6 a 8 horas após a refeição para evitar a alcalinização que ocorre com a ingestão de alimentos. Para minimizar as interferências externas nos resultados, a amostra deve ser recolhida da veia jugular no animal calmo. O valor de pH tende a ser mais baixo quando a amostra é colhida da veia cefálica devido a estase venosa (Elliott & Brown, 2004). A interpretação dos resultados obtidos é relativamente simples desde que o paciente não possua problemas respiratórios. A acidose metabólica é caracterizada por uma reduzida concentração de bicarbonato juntamente com um pH baixo do sangue venoso. A concentração de bicarbonato muitas vezes apenas se aproxima do limite inferior do intervalo



normal de referência. A maioria dos animais nos estadios I, II e III da DRC apresenta valores normais de bicarbonato e pH sanguíneo (Elliott & Brown, 2004).

#### 7.2.1.7. Colesterol

Em humanos a concentração plasmática de colesterol elevada é um factor de risco para várias doenças cardiovasculares e renais. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são responsáveis pelo transporte de uma parte significativa do colesterol no plasma. Suspeita-se que estas partículas, especialmente quando oxidadas, possam estar envolvidas na patogénese da aterosclerose e lesão glomerular. Em comparação, os cães e gatos apresentam menos LDL-colesterol no plasma e parecem menos susceptíveis a lesões vasculares e renais provocadas pelo colesterol. Está provado o desenvolvimento de hipercolesterolemia em cães e gatos com DRC, em particular em cães com proteinúria acentuada (Elliott & Brown, 2004).

#### 7.2.1.8. Outros parâmetros

Quando existe suspeita de doença renal, deve ser providenciado um perfil bioquímico completo. Para além dos parâmetros mencionados acima, poderá ser útil a determinação da albumina, globulinas, glucose, sódio, cloro, potássio, alanina amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina sérica (FAS) e tiroxina (T<sub>4</sub>) total (Elliott & Brown, 2004).

### 7.2.2. Estudo hematológico

A hormona eritropoetina é produzida pelo rim em resposta a uma reduzida capacidade de transporte de oxigénio no sangue. Esta é responsável pela estimulação da medula óssea que irá produzir e libertar eritrócitos na circulação sanguínea, melhorando o transporte de oxigénio e a consequente oxigenação dos tecidos. A anemia não regenerativa normocítica/normocrômica é uma consequência frequente da DRC e pode ser causada por diversos factores, para além da deficiente produção de eritropoetina. No paciente com DRC a anemia tende a ocorrer nas fases tardias da doença, quando grande parte do tecido renal se encontra destruído. Estudos em gatos têm vindo a demonstrar que a presença de anemia não regenerativa pode estar associada a um mau prognóstico (Elliott & Brown, 2004).

Na contagem total e diferencial de leucócitos nos pacientes com DRC podem verificar-se alterações relacionadas com a potencial causa primária da doença renal, por exemplo, uma leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda seria de esperar um processo inflamatório, como uma pielonefrite resultante de uma infecção ascendente do tracto urinário inferior (Elliott & Brown, 2004).

### 7.2.3. Urianálise

A interpretação de um exame de urina pode fornecer inúmeras informações úteis (Reine & Langston, 2005). Em clínica, a urianálise consiste num exame macroscópico da urina, na determinação da densidade urinária específica, nas bioquímicas semi-quantitativas (geralmente por meio de tira urinária) e no exame microscópico do sedimento. Adicionalmente, podem ser necessárias outras análises como a urocultura e a bioquímica urinária quantitativa, dependendo da situação apresentada. Quando se realiza uma urianálise, o objectivo é obter uma amostra com características *in vitro* semelhantes às da urina *in vivo* na bexiga. Portanto, quando se interpretam os resultados da urianálise, é necessário ter em consideração factores relacionados com a colheita e o armazenamento da amostra. A obtenção da urina por cistocentese é a técnica de eleição em gatos, pois é um procedimento relativamente simples e atraumático (Barber, 2004), evita a contaminação da urina no tracto urinário por sangue ou bactérias, e o risco de provocar infecção é insignificante (DiBartola, 2005). Este é o método ideal para realizar análise do sedimento, estimativa da proteinúria e urocultura a partir da amostra de urina (Cotard, 2001). A necessidade de colheita da urina antes do início da terapêutica, especialmente fluidoterapia, antibióticos, glucocorticóides e meios de contraste radiográficos, tem importância fulcral (Barber, 2004).

#### 7.2.3.1. Densidade urinária específica

A densidade urinária específica (DUE) é usada comumente na prática clínica para avaliar a função renal através da capacidade de concentração da urina. A DUE é definida como a relação entre o peso de um volume de líquido para o peso de igual volume de água destilada. Esta depende do número, tamanho e peso das partículas (Reine & Langston, 2005). O método mais prático para a avaliação da concentração urinária consiste na utilização de um refractómetro, pois o índice de refração de uma solução está relacionado com o número de partículas de soluto que contém por unidade de volume. O teste rápido de bioquímica urinária não fornece uma estimativa fidedigna da DUE em cães e gatos, não devendo utilizado para este propósito. A DUE é mais exacta quando é medida na primeira amostra de urina da manhã após jejum durante a noite, pois, é a mais concentrada do dia. Se o animal está desidratado a urina deve ser recolhida, se possível, antes da administração de fluidos, para fornecer mais e melhor informação acerca da capacidade de concentração da urina (Elliott & Brown, 2004). Através da determinação da DUE pode verificar-se a presença de poliúria, pois a DUE relaciona-se inversamente ao volume de urina produzido em 24 horas. Esta auxilia ainda na avaliação das perdas urinárias de proteína, bilirrubina e glucose, e na apreciação do estado de hidratação do paciente (Watson & Lefebvre, 2010).

A DUE em gatos saudáveis apresenta uma vasta gama de valores que podem ser considerados normais, de 1001 a mais de 1085, apesar dos valores encontrados normalmente nos animais bem hidratados rondar os 1035 – 1060. Além disso, a concentração da urina pode variar substancialmente ao longo do tempo. É importante ter em conta que qualquer valor de DUE pode ser considerado *normal* num paciente, dependendo de factores como o estado do paciente, hidratação e a presença, ou não, de azotémia (Watson & Lefebvre, 2010). Os gatos apresentam uma maior capacidade de concentração de urina em comparação com os cães e os humanos (Heine, 2008).

A hipostenúria (urina diluída) é definida como uma DUE inferior a 1008 que reflecte uma pressão osmótica da urina superior à do plasma (Reine & Langston, 2005). Para que este facto ocorra é necessário que o rim desempenhe trabalho metabólico no sentido de produzir fluido hipotónico a nível do túbulo distal, o que é incompatível com DRC. Contudo, a hipostenúria verifica-se nesta doença quando existe uma perda de nefrónios funcionais superior a 2/3 da massa renal. Outras potenciais causas de hipostenúria englobam a polidipsia primária, a diabetes *insipidus* central, outras situações que conduzam à insensibilidade tubular à ADH (como a pielonefrite, piómetra, o excesso de glucocorticóides, a hipercalcémia, a hipocalémia, a hiponatrémia, a insuficiência hepática, e a eritrocitose), e condições que levam a uma reabsorção deficiente, como a administração de diuréticos, o hipoadrenocorticism, a glicosúria normoglicémica (síndrome de *Fanconi*, glicosúria renal) e a glicosúria hiperglicémica (diabetes *mellitus*, administração de soluções contendo glucose). Uma DUE inferior a 1008 pode ocorrer em animais saudáveis que estão a excretar excesso de fluidos para manter a homeostase, como ocorre na polidipsia primária (Watson & Lefebvre, 2010).

Uma urina isostenúrica apresenta uma DUE entre 1008 e 1012. Esta é frequentemente encontrada em animais saudáveis, mas quando a desidratação/azotémia está presente deve suspeitar-se de falha renal. Caso esta persista nas avaliações subsequentes, deve ser investigado um potencial defeito de concentração (Watson & Lefebvre, 2010), provocada por condições como falha renal primária, hiperadrenocorticism, diabetes *mellitus* e hipercalcémia. Na doença renal, a isostenúria surge quando mais de 66% do tecido renal se encontra destruído (Reine & Langston, 2005).

Nos casos em que se verifica uma urina inapropriadamente diluída, ou seja, com DUE inferior a 1035, associada a desidratação e/ou azotémia deve suspeitar-se de DRC. Esta situação também pode ser provocada por uma deficiência parcial na produção, libertação e actividade da ADH, administração de diuréticos, glucocorticóides, glicosúria, pielonefrite, insuficiência cardíaca, entre outras anomalias (Watson & Lefebvre, 2010).

A urina concentrada nos felinos apresenta valores de DUE superiores a 1035, que confirmam a existência de reabsorção activa nos túbulos renais. A produção de urina muito concentrada com DUE superior a 1050 ocorre quando a perfusão sanguínea renal está

diminuída, como acontece nos casos de hipovolémia, hemoconcentração e insuficiência cardíaca. No entanto, alguns gatos com falha renal apresentam valores de DUE superiores a 1040 ou 1045, devendo por isso, ser considerados suspeitos de falha renal, caso se verifique a ocorrência simultânea de azotémia e/ou desidratação (Watson & Lefebvre, 2010).

#### 7.2.3.2. Sedimento urinário

O exame microscópico do sedimento urinário é parte fundamental da urianálise. A urina felina normal pode conter alguns eritrócitos e leucócitos, gotículas lipídicas, espermatozóides e, ocasionalmente, alguns cilindros ou cristais (Barber, 2004). É frequente também encontrar células epiteliais escamosas e de transição, que geralmente têm pouco significado de diagnóstico (DiBartola, 2005).

Devido ao ambiente osmótico e pH adverso, o sedimento deve ser analisado o mais rapidamente possível após a colheita, para minimizar as alterações celulares degenerativas. Este exame é particularmente útil para identificar afecções inflamatórias do tracto urinário e infecções bacterianas. O facto do sedimento urinário ser normal não descarta a presença de doença renal (Barber, 2004).

Quando se avalia o sedimento urinário deve ter-se em conta o método de recolha da urina, pois este pode influenciar a interpretação (DiBartola, 2005). A técnica de escolha quando se suspeita de infecção bacteriana do tracto urinário é a cistocentese, que evita a contaminação durante a colheita da amostra (Reine & Langston, 2005).

Em gatos com DRC é relativamente comum a evidência de infecção bacteriana do tracto urinário na avaliação do sedimento, embora estes raramente demonstrem sinais de doença do tracto urinário inferior, como polaquiúria e disúria. A presença de bactérias baciliformes e de um número moderado de células inflamatórias indica que existe uma infecção bacteriana do tracto urinário, que deve ser confirmada por meio de urocultura (Elliott & Brown, 2004). A ausência microscópica de bactérias no sedimento não descarta a presença de uma infecção das vias urinárias (DiBartola, 2005).

Segundo o Projecto Epidemiológico da IRIS, 84.1% dos gatos apresentavam sedimento urinário normal ou com depósitos de hialina, enquanto 15.9% tinham sedimento urinário anormal (IRIS, 2004).

#### 7.2.3.3. Urocultura

A infecção do tracto urinário (ITU) é relativamente comum nos gatos com DRC. A urina normal é inibidora do crescimento bacteriano, devido à alta osmolaridade, teor em sais, entre outros factores. Sempre que a composição urinária é alterada, como ocorre na DRC, aumenta o risco de crescimento bacteriano e consequente desenvolvimento de ITU. O

diagnóstico desta infecção pode ser fulcral para a sobrevivência dos pacientes com DRC, pois o controlo da ITU pode ser acompanhado de atraso da progressão da doença renal (Heine, 2008).

Os sinais clínicos e as restantes análises de urina não são suficientes para fazer um diagnóstico conclusivo de ITU. Para isso, é necessário recorrer à urocultura (DiBartola, 2005). Um estudo recente realizado em 77 gatos com DRC revelou que 22% sofriam de ITU, aquando da urocultura, e muitos destes animais não apresentavam qualquer sinal ou alteração, indicativos de infecção, nas restantes análises. Portanto, a urocultura é recomendada como parte do plano de diagnóstico em felinos suspeitos de sofrerem de DRC. A *Escherichia coli* é o microrganismo mais frequentemente implicado nas ITU. Esta bactéria tem sido isolada em cerca de metade dos gatos que desenvolvem infecção urinária (Mayer-Roenne *et al.*, 2007).

#### 7.2.3.4. Avaliação bioquímica – Proteinúria

Todos os animais apresentam pequenas quantidades de proteína na urina. Recentemente admitiu-se a importância dos níveis baixos de proteinúria como indicador de prognóstico e alvo terapêutico, tornando-se fulcral a sua determinação (Syme, 2009). Os resultados de estudos recentes sugerem que a proteinúria persistente está associada à progressão da DRC e ao agravamento das taxas de mortalidade, talvez mesmo em animais sem DRC (Brown, 2005).

A proteinúria é rotineiramente detectada por métodos semi-quantitativos, que incluem os testes colorimétricos (teste rápido de bioquímica urinária), e o teste turbidimétrico utilizando ácido sulfossalicílico (ASS) (Grauer, 2009).

##### a. Teste rápido de bioquímica urinária

O teste rápido de bioquímica urinária proporciona uma rápida avaliação semi-quantitativa, é barato e fácil de realizar. Este método consiste numa reacção colorimétrica resultante da ligação do grupo amina das proteínas à substância indicadora presente no papel de filtro. A alteração de cor é avaliada, por comparação com uma escala de cores, no entanto este processo é subjectivo. A tira é mais sensível à albumina, pois esta apresenta maior quantidade de grupos amina livres que as globulinas ou as proteínas *Bence Jones*. Os resultados positivos são descritos por meio de cruzes: 1+ (30 mg/dl), 2+ (100 mg/dl), 3+ (300 mg/dl), ou 4+ (1000 mg/dl), de acordo com a alteração de cor verificada (Reine & Langston, 2005).

Este teste, formulado para humanos, pode detectar valores de proteína na urina entre 30 e 1000 mg/dl (Grauer, 2009), limitando a sua utilização em gatos quando os níveis de

proteinúria são inferiores a 30 mg/dl (Syme, 2009). Além disso, apresenta baixa especificidade nos animais, rondando os 31%. Num estudo realizado, quando as amostras de urina com pH alcalino e/ou hematuria, piúria ou bacteriúria foram excluídas da análise, a especificidade aumentou para 55% (Lees, 2006). Esta baixa especificidade significa que muitas vezes surgem resultados falsos positivos, que podem ser obtidos se a urina for alcalina, se tiver sido contaminada com compostos de amónio quaternário, ou se a tira estiver em contacto com a urina tempo suficiente para remover o tampão citrato incorporado no papel de filtro. A ocorrência de falsos negativos (baixa sensibilidade) também é frequente nos animais, e podem ser causados por proteinúria de *Bence Jones* ou quando se analisam amostras de urina diluídas ou ácidas (Grauer, 2009).

Em caso deste teste rápido ser positivo para proteína, o resultado deve ser confirmado utilizando outros métodos mais fiáveis de determinação da proteína urinária como o teste ASS (Lees *et al.*, 2005).

#### b. Teste turbidimétrico do ácido sulfossalicílico

O teste do ASS é também um método semi-quantitativo para estimar a proteinúria, relativamente simples e barato (Lees, 2006), que pode ser usado isoladamente ou para confirmar os resultados positivos do teste rápido de bioquímica urinária (Reine & Langston, 2005). Este consiste na mistura de volumes iguais do sobrenadante da urina e de uma solução a 5% de ASS, num tubo de ensaio de vidro. O teste é baseado no pH ácido da solução que provoca a precipitação das proteínas, levando à turvação da mistura, que reflecte a quantidade de proteína presente na urina. A turvação é classificada numa escala de 0 a 4+ (Lees, 2006). Apesar de ser um método subjectivo tal como o teste rápido de bioquímica urinária, tem a vantagem de ser mais específico para a proteinúria e também mais sensível, sendo o seu intervalo de detecção de aproximadamente 5 – 5000 mg/dl de proteína urinária, detectando proteínas *Bence Jones* (Grauer, 2009).

Os falsos positivos podem ocorrer caso a urina contenha agentes de contraste radiográfico, penicilina, cefalosporinas, sulfisoxazol ou timol. Além disso, o conteúdo proteico da urina pode ser sobrestimado caso a amostra não seja centrifugada ou se encontre turva. Se a urina for marcadamente alcalina ou diluída pode levar a falsos negativos (Grauer, 2009).

A proteinúria detectada por estes dois métodos semi-quantitativos deve sempre ser interpretada tendo em conta a DUE e a análise do sedimento urinário. Caso a urina seja diluída ou volumosa, a proteinúria é subestimada. Por outro lado, vestígios de proteína ou 1+ podem ser normais numa urina concentrada. Por exemplo, uma urina que apresente proteinúria de 2+ e DUE de 1010 é sugestiva de perda de proteína na urina muito maior em 24 horas do que uma proteinúria de 2+ numa urina com DUE de 1040. Além disso, a concentração de proteína na urina está frequentemente aumentada em pacientes com

inflamação do tracto urinário inferior e/ou hemorragia. Portanto, a proteinúria também deve ser avaliada em relação às alterações do sedimento urinário que são compatíveis com inflamação ou hemorragia (Grauer, 2009).

#### c. Rácio proteína/creatinina urinário

Esta técnica permite a quantificação exacta da perda de proteína pela urina. A sua determinação é aconselhada nos casos em que o teste rápido de bioquímica urinária ou o de ASS indiquem proteinúria significativa tendo em conta a DUE e com um exame de sedimento urinário normal, ou seja, nos casos em que existe a suspeita de proteinúria renal. Esta quantificação é importante para avaliar a gravidade da lesão renal, a resposta ao tratamento e a progressão da doença (Grauer, 2009).

O *gold standard* para avaliar a perda de proteína na urina consiste na recolha urinária durante um período de 24 horas, medir o seu volume e a concentração de proteínas com precisão, e calcular a quantidade de proteína perdida (mg de proteína na urina/kg) nesse período de tempo. Esta técnica é utilizada apenas no contexto de investigação, porque as instalações que permitem a recolha de urina por um período de 24 horas normalmente não estão disponíveis na prática clínica. A medição do rácio UPC é usada na prática veterinária como uma alternativa para a medição da excreção de proteína na urina de 24 horas (Elliott & Brown, 2004). O rácio UPC representa as variações da quantidade de proteína no volume de urina, por meio da concentração de creatinina (Reine & Langston, 2005). Isto porque, a creatinina é considerada um bom indicador de estimativa da TFG, logo, a concentração urinária de creatinina é proporcional à concentração total de soluto na urina. Sendo assim, a quantidade de proteína perdida pode ser quantificada, eliminando-se a interferência do volume de urina (Castro *et al.*, 2008).

Vários estudos demonstraram que a excreção normal de proteína urinária em gatos é inferior a 10 – 20 mg/kg/24 horas (Grauer, 2009).

Antes ou durante a determinação do rácio, deve ser realizada uma urianálise completa, pois pode detectar a presença de hematória ou piúria indicativas de proteinúria não-glomerular. Quando existe evidência de inflamação ou hemorragia, a quantificação da proteinúria deve ser repetida após a terapêutica bem sucedida da doença inflamatória. Esta técnica não deve ser utilizada com o objectivo de diferenciar a proteinúria glomerular da proteinúria associada à inflamação do tracto urinário inferior ou hemorragia (Grauer, 2009).

Vários estudos dão conta que aproximadamente um terço dos gatos com DRC são considerados proteinúricos, segundo os critérios estabelecidos pela IRIS (rácio UPC >0,4) (Castro *et al.*, 2008).

O rácio UPC deve ser monitorizado de modo a acompanhar a resposta ao tratamento quando estão indicadas intervenções terapêuticas (Lees *et al.*, 2005).

#### d. Determinação da Microalbuminúria

O termo microalbuminúria (MA) consiste na presença de concentrações anormais de albumina na urina, mas demasiado baixas para serem detectadas pelos convencionais testes rápidos de bioquímica urinária (Syme, 2009).

A MA pode ser usada como marcador de (1) hipertensão capilar glomerular, (2) doença da membrana basal glomerular (aumento da permeabilidade à albumina ou a perda de selectividade da membrana), (3) disfunção tubular proximal (deficiência na capacidade de reabsorver proteínas filtradas) ou (4) uma combinação destas (Elliott & Brown, 2004). A determinação da MA deve ser considerada quando (1) as avaliações convencionais de proteinúria são negativas em animais com doenças crónicas, que podem ser complicadas por nefropatia com proteinúria (por exemplo, lúpus eritematoso sistémico), (2) no exame de rotina de gatos aparentemente saudáveis com idade igual ou superior a 8 anos, (3) em animais com suspeita ou confirmação de hipertensão arterial sistémica, e (4) na selecção de animais para detectar uma possível doença renal hereditária o mais precocemente possível (Brown, 2005). Em humanos a presença de MA foi demonstrada como um indicador prognóstico preciso de doença renal com hipertensão sistémica e diabetes *mellitus* (Grauer, 2009). Para além disso, é considerada um factor de risco de morte por doença cardiovascular e de desenvolvimento de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) em humanos com DRC (Brown, 2005).

Em Medicina Veterinária não existe um valor universalmente aceite para definir a MA, pois os valores tendem a variar entre estudos (Syme, 2009). Contudo, a MA é geralmente aceite como uma concentração de albumina na urina entre 1,0 e 30 mg/dl (Grauer, 2009).

A estrutura da albumina é diferente entre espécies, por esta razão os testes para detecção da MA são específicos para a espécie em questão. Imuno-ensaios semi-quantitativos e quantitativos para a detecção de MA felina têm sido desenvolvidos recentemente para uso na prática clínica (Elliott & Brown, 2004), utilizando anticorpos anti-albumina. Estes testes são muito sensíveis e específicos e detectam apenas a albumina (Lees, 2006). Incluem métodos de ELISA que providenciam uma quantificação muito precisa da albumina, enquanto o teste semi-quantitativo consiste primeiramente na diluição da urina até uma DUE de 1010, o dispositivo de teste é mergulhado na urina e o resultado é obtido sob a forma de bandas colorimétricas de intensidade correspondente à concentração da albumina na amostra de urina (Syme, 2009).

A medição da albumina na urina dos felinos pode ser útil para determinar a presença de doença renal significativa numa fase precoce. Além disso, a hipertensão arterial sistémica é um problema relativamente comum em gatos com DRC e a MA pode ser um reflexo da pressão arterial cronicamente elevada (Elliott & Brown, 2004).



Estudos realizados demonstraram que a MA e a proteinúria são comumente observadas em gatos com uma variedade de doenças, no entanto, verificou-se que em alguns casos, um valor de rácio UPC positivo correspondia a um teste de MA negativo. Estes resultados demonstram que a determinação de MA não deve ser utilizada como determinante única de proteinúria (Sparkes & Mardell, 2006).

### 7.3. Diagnóstico imagiológico

O diagnóstico imagiológico é útil na medida em que pode indicar a potencial causa da DRC (Feeney & Johnston, 2002). Actualmente estão disponíveis vários exames imagiológicos. A morfologia renal pode ser avaliada através de radiografia, ecografia, e, se necessário, por tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM). Uma avaliação da função renal é possível recorrendo a técnicas como a urografia de excreção, cintigrafia renal, TAC dinâmica ou RM com meio de contraste (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

A decisão sobre qual destes exames de imagem será mais adequado para o diagnóstico, depende da disponibilidade, dos achados clínicos e da suspeita diagnóstica. No entanto, a radiografia e a ecografia continuam a ser largamente utilizadas como primeira escolha. Muitas doenças renais podem ser diagnosticadas com base apenas nestas técnicas, sem necessitar de exames imagiológicos mais específicos e dispendiosos (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

#### 7.3.1. Radiologia

##### 7.3.1.1. Radiografia abdominal

A avaliação radiográfica dos rins é limitada, ainda assim permite o estudo dos rins quanto à sua anatomia externa, número, localização, tamanho, forma e densidade radiográfica (Feeney & Johnston, 2002; Larson, 2009). O tamanho dos rins é avaliado na projecção ventrodorsal, que nos felinos deve equivaler aproximadamente a 2,4 – 3 vezes o comprimento da segunda vértebra lombar, embora nos gatos idosos tamanhos inferiores, 1,9 – 2,6, possam estar presentes, mesmo na ausência de doença renal (Larson, 2009). Os rins apresentam densidade de tecido mole a líquido e são mais densos que a gordura perirrenal (Grauer, 2009). Frequentemente, ocorre sobreposição de ambos rins que é minimizada no decúbito latero-lateral direito (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

A visualização destes órgãos pode tornar-se difícil em animais magros ou emaciados, ou com acumulação de líquido no espaço retroperitoneal, pois não existe o contraste normalmente oferecido pela gordura abdominal (Grauer, 2009; Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

Nos felinos com DRC, radiograficamente, os rins tendem a ser pequenos e irregulares com mineralização de tecidos moles (Feeney & Johnston, 2002). O hiperparatiroidismo renal secundário é uma complicação comum da DRC em gatos e pode manifestar-se no esqueleto com alterações radiográficas visíveis. As mais precoces surgem no crânio e na mandíbula com presença de desmineralização acentuada, ao ponto dos dentes surgirem mais radiopacos que os ossos do crânio. A calcificação metastática é também uma consequência desta doença renal. A mineralização é mais proeminente no estômago, artérias, articulações e rins, apesar da opacidade mineral também poder surgir no miocárdio, pulmões e fígado (Larson, 2009).

#### 7.3.1.2. Urografia de excreção

Muitas vezes as radiografias simples oferecem informação insuficiente no que diz respeito a doenças do tracto urinário superior. Devido a essas limitações a urografia de excreção tem sido um instrumento valioso para a avaliação dos rins e também dos ureteres (Heuter, 2005). Esta técnica avalia a função excretora relativa dos rins e a estrutura do tracto urinário, e permite a avaliação e distinção entre lesões focais, multifocais e doenças renais difusas. Para isso utiliza um meio de contraste iodado iónico ou não iónico hidrossolúvel, como o iopamidol ou o iohexol (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). A qualidade deste estudo pode ser afectada por três factores: a filtração glomerular, a capacidade de concentração renal e o estado de hidratação do paciente. A hidratação do paciente é essencial para garantir a perfusão renal adequada e, portanto, a filtração glomerular renal e a capacidade de concentração. Este exame pode ser realizado em animais com ou sem azotémia desde que estejam bem hidratados (Heuter, 2005).

Antes de efectuar esta técnica, o animal deve estar em jejum de sólidos durante 12 horas, e devem ser feitos enemas, pelo menos, 2 horas antes do procedimento, para que o tracto gastrointestinal esteja livre de fezes e gás. Previamente ao exame, são realizadas duas radiografias simples nos planos ventrodorsal e latero-lateral (Larson, 2009). O estudo é efectuado através da administração de *bolus* endovenosos de contraste iodado com um teor de iodo equivalente a 400 – 800 mg iodo/Kg, através de um cateter endovenoso, que deve ser mantido pelo menos 15 a 20 minutos após a administração do contraste, para garantir uma via aberta caso ocorra hipotensão como resposta ao meio de contraste (Heuter, 2005). Após 5 a 20 segundos (fase de nefrograma vascular) da administração, são realizadas radiografias em projecção ventrodorsal e latero-lateral, e em seguida ao fim de 5, 20 e 40 minutos (fase de pielograma excretor) da administração do contraste (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). As fases da urografia de excreção são denominadas nefrográfica e pielográfica. O nefrograma é visto como a opacidade do parênquima renal funcional, enquanto o pielograma é a opacidade da pélvis renal e ureteres. Cada fase deve ser

avaliada separadamente, e depois a sequência destas fases deve ser comparada (Heuter, 2005).

Embora a urografia de excreção geralmente seja uma técnica segura, pode surgir diminuição da TFG durante vários dias após a sua realização (DiBartola, 2005).

Para além da desidratação, a urografia está contra-indicada em casos de anúria e de hipersensibilidade aos meios iodados de contraste (Larson, 2009).

### 7.3.2. Ecografia renal

A ecografia renal é uma técnica de imagem não invasiva que não depende da função renal, não apresenta efeitos adversos conhecidos sobre o paciente e permite descrever a arquitectura renal interna (DiBartola, 2005). É útil para avaliar alterações detectadas no exame físico (por exemplo, tamanho ou forma anormais do rim), nos resultados clinicopatológicos (por exemplo, azotémia ou proteinúria) ou nas radiografias (por exemplo, tamanho, forma, opacidade anormais, ou não visualização de um rim) (Grauer, 2009).

O colagénio e a gordura proporcionam contraste entre as várias estruturas. Normalmente, a medula renal é hipoecogénica em relação ao córtex. Nos gatos normais este facto atribui-se a variações na quantidade de lípidos das células tubulares proximais (DiBartola, 2005).

Em humanos as alterações renais difusas são divididas nas que causam um aumento da ecogenicidade com aumento da definição cortico-medular, e nas que resultam na sua diminuição. A hipoecogenicidade cortical é mais difícil de detectar e presumivelmente resulta do edema associado a doenças agudas. No entanto, também se verifica um aumento da ecogenicidade devido a edema nas doenças renais agudas em humanos, possivelmente devido ao aumento das interfaces dos tecidos. Dependendo da situação, qualquer uma destas alterações pode ser considerada normal (DiBartola, 2005).

Não existem achados específicos no estudo ecográfico que ajudem a distinguir as várias doenças entre si. A história pode orientar o diagnóstico, mas normalmente é necessário recorrer a biópsia renal para confirmá-lo (DiBartola, 2005).

A presença de uma banda medular hiperecótica sugere alteração renal, mas esta mesma imagem pode encontrar-se numa grande variedade de doenças, e também foi observada em felinos clinicamente normais (DiBartola, 2005).

A hiperecogenicidade cortical deve ser julgada subjectivamente e por comparação com a ecogenicidade do fígado e do baço. Normalmente o rim é hipoecogénico em relação a estes dois órgãos (DiBartola, 2005). No gato está descrito o aumento da ecogenicidade do córtex renal com preservação da definição cortico-medular em casos de nefrite glomerular e intersticial, linfossarcoma renal difuso, metástases de carcinoma das células escamosas e PIF. No entanto, em gatos normais a hiperecogenicidade cortical pode verificar-se devido à presença de vacúolos lipídicos no epitélio do túbulo contornado proximal do córtex renal, ou

seja, um aumento relativo na ecogenicidade cortical pode ser normal ou anormal nos nossos felinos. Para o diagnóstico definitivo deve recorrer-se a biópsia renal (Nyland *et al.*, 2002).

Em felinos com displasia renal, doenças inflamatórias crônicas e com rins em estádios finais de várias doenças, tem sido descrito um aumento global da ecogenicidade renal e uma redução da definição cortico-medular. Os rins em fase terminal são tipicamente pequenos, irregulares e difusamente ecogénicos, com fraca visualização da junção cortico-medular e da arquitectura renal interna (Nyland *et al.*, 2002).

### 7.3.3. Outras técnicas imagiológicas

Novas técnicas têm sido estudadas no sentido de serem aplicadas na Medicina Veterinária. A ecografia com uso de *Doppler* permite determinar o índice de resistência e o índice de pulsatilidade, parâmetros importantes no diagnóstico de doenças renais provocadas por defeitos de perfusão (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

A cintigrafia renal também oferece um bom exame complementar. Embora esta possa fornecer informações úteis sobre a função e a morfologia renal, raramente é utilizada, pois técnicas como a ecografia, urografia de excreção ou TAC são mais facilmente acessíveis e disponíveis. A cintigrafia dinâmica é um método não invasivo que permite a medição da TFG ou da taxa de filtração tubular e, portanto, oferece informações adicionais e complementares às adquiridas através de radiografia e ecografia abdominal (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

A TAC ainda se encontra pouco disponível para uso veterinário. Mas é uma técnica que oferece excelentes perspectivas anatómicas dos rins. Tumores e estruturas não tumorais podem ser facilmente diferenciadas. Na avaliação do envolvimento tridimensional das estruturas, a TAC é muito superior à radiografia e ecografia (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

Quanto à aplicação da RM na avaliação dos rins existem apenas estudos pontuais em cães. A dinâmica deste exame permite avaliar a morfologia renal e também reflecte o *status* funcional dos vasos renais (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). Pode ser utilizado meio de contraste (gadolínio) que permite a avaliação das fases descritas na urografia de excreção. No entanto, a RM requer equipamento dispendioso, e os movimentos respiratórios e peristálticos podem gerar artefactos (Larson, 2009).

### 7.4. Biópsia renal

A biópsia e a avaliação histopatológica do tecido renal são importantes instrumentos de diagnóstico e prognóstico. A biópsia renal deve ser considerada quando existem dúvidas quanto ao diagnóstico, se o tratamento puder ser alterado consoante o resultado da histopatologia, ou para efeitos de prognóstico. O prognóstico em animais que sofrem de doenças renais é mais preciso se for baseado em três variantes: a gravidade da disfunção, a

resposta ao tratamento e os achados histopatológicos renais (Grauer, 2009). A doença glomerular (nefropatia com perda de proteína) e a IRA são exemplos de doenças nas quais existe maior probabilidade do manejo do paciente ser alterado pelo diagnóstico histopatológico (Vaden, 2005).

Para pacientes que apresentam doença renal terminal é pouco provável chegar à causa ou alterar o seu manejo através dos resultados obtidos por biópsia. Estudos realizados em humanos demonstraram existir maior risco de complicações em pacientes com DRC. Por estas razões, nestes casos, a biópsia renal geralmente não é aconselhada. Outras contra-indicações incluem: pacientes com coagulopatias, anemia severa, hipertensão sistémica grave, hidronefrose ou outras lesões cavitárias. Os testes de coagulação devem preceder a biópsia, para descartar a existência de coagulopatias (Vaden, 2005).

A biópsia renal pode ser obtida utilizando uma das várias técnicas disponíveis, cirurgicamente (biópsia em *cunha*), ou por via percutânea. O acesso percutâneo pode ser efectuado pela técnica da palpação ou cega, por laparoscopia, pela técnica de janela (utilizada em cães, quando não existe ecografia disponível), ou pela técnica ecoguiada (Vaden, 2005).

Independente do método escolhido, apenas se deve recolher tecido cortical. O risco de hemorragia grave aumenta à medida que o rim é penetrado mais profundamente, pois os vasos renais aumentam de diâmetro desde a superfície do rim em direcção à pélvis. Além disso, a biópsia de medula renal parece estar associada a um aumento do risco de desenvolvimento de grandes áreas de enfarte e fibrose (Vaden, 2005).

Sempre que possível, a biópsia é realizada a partir dos pólos cranial ou caudal do rim, pois é mais fácil ter acesso a uma maior porção de tecido cortical (Vaden, 2005).

A técnica percutânea cega ou por palpação é mais adequada para gatos do que para cães. Os rins dos felinos situam-se mais caudalmente no abdómen, e são ambos facilmente localizados e imobilizados. Actualmente a utilização da técnica percutânea ecoguiada tornou-se o método de biópsia renal de eleição para gatos que não apresentam contra-indicações. A ecografia é utilizada para identificar e avaliar a arquitectura renal e, posteriormente, facilita o posicionamento correcto da agulha de biópsia, a localização da lesão e a observação de evidências de hemorragia após a realização do procedimento.

As principais complicações englobam: hemorragia, hidronefrose, formação de fístula arteriovenosa, biópsia de tecido não renal, formação de quistos, enfarte e trombose, fibrose, infecção e morte (Vaden, 2005).

## 8. Complicações sistémicas da Doença Renal Crónica

### 8.1. Urémia

A urémia ou síndrome urémica define-se como (1) uma quantidade anormalmente elevada de componentes da urina no sangue causada por uma nefropatia generalizada primária e (2) a síndrome tóxica multissistémica que surge como resultado duma função renal anormal e para a qual convergem todas as doenças renais generalizadas e progressivas (Polzin *et al.*, 2005). Independentemente da causa, esta síndrome afecta com frequência os gatos com DRC e produz um conjunto de sinais clínicos e alterações laboratoriais. Muitos destes sinais são inespecíficos, incluindo depressão, letargia, fraqueza, sedentarismo, falta de interacção social e perda de peso. Outros envolvem principalmente o tracto gastrointestinal, que incluem inapetência, vómitos e diarreia (Brown, 1998).

O termo *urémia* foi adaptado originalmente devido à suposição de que todas as alterações são resultado apenas da retenção no sangue dos produtos finais do metabolismo que normalmente se excretam na urina. No entanto, a urémia não implica apenas uma deficiente excreção renal. Também se encontram afectadas as funções metabólicas e endócrinas que normalmente são realizadas pelo rim, levando a anemia, desnutrição, alteração do metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas, uso deficiente da energia, imunodeficiência e alterações ósseas de origem metabólica (Polzin *et al.*, 2005).

A ureia é um dos compostos retidos controversos, que durante algum tempo se pensou ser a principal responsável pela urémia. No entanto, actualmente sugere-se que a ureia não seja muito importante no desenvolvimento da toxicidade urémica, embora contribua para algumas anomalias clínicas, como a anorexia, vómitos e mal-estar. Na DRC numerosos compostos nitrogenados, moléculas médias, são retidos, e parecem contribuir para a morbilidade e mortalidade dos pacientes urémicos (Polzin *et al.*, 2005). Um destes compostos envolvidos na síndrome urémica é a PTH cujas concentrações séricas elevadas têm sido associadas a uma variedade de alterações fisiológicas (Ross *et al.*, 2006).

### 8.2. Alteração da capacidade de concentrar urina, poliúria, polidipsia e nictúria

Entre as manifestações clínicas mais frequentes e precoces da DRC encontra-se a PU/PD e, por vezes, a nictúria devido à diminuição da capacidade renal de concentrar a urina. A polidipsia foi o sinal clínico que se observou com mais frequência num estudo realizado em 80 gatos com DRC. É necessário ter em conta que os proprietários destes pacientes reconhecem melhor a polidipsia que a poliúria (Polzin *et al.*, 2005).

A diminuição da capacidade de concentração urinária e a poliúria resultam de vários factores, como o aumento da carga de solutos para os nefrónios funcionais (diurese de

solutos), a alteração da arquitectura medular e a deficiente resposta à ADH. Esta perda de sensibilidade renal à ADH pode ser resultado de um aumento do fluxo tubular distal, que limita o equilíbrio de fluido tubular com o interstício medular hipertónico. Para além deste aspecto, na urémia, a actividade da adenilciclase estimulada pela ADH e a permeabilidade da água nos nefrónios distais podem estar alteradas (Polzin *et al.*, 2005).

A polidipsia é uma resposta compensatória à poliúria. Se a ingestão de líquidos não compensa as perdas urinárias, surge a desidratação, devido à incapacidade de concentração da urina. A desidratação como consequência da inadequada ingestão de líquidos é um problema comum em gatos com DRC (Polzin *et al.*, 2005).

### 8.3. Complicações gastrointestinais

As complicações gastrointestinais são os sinais clínicos mais frequentes e evidentes de urémia. A anorexia e a perda de peso são inespecíficas e podem anteceder outros sinais. Nos gatos com DRC o apetite pode ser selectivo para certos alimentos e aumentar ou diminuir ao longo do dia. Os factores que provocam a perda de peso e a desnutrição compreendem a anorexia, náuseas, vómitos e a redução consequente na ingestão de nutrientes, alterações hormonais e metabólicas e factores catabólicos relacionados com a urémia, em particular a acidose (Grauer, 2009).

As causas de vômito e anorexia incluem: (1) a estimulação da *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) pelas toxinas urémicas, (2) a diminuição da excreção de gastrina, resultando no aumento da secreção de ácido gástrico, e (3) a irritação do tracto gastrointestinal secundária a vasculite urémica (Grauer, 2009).

O vômito é um sinal frequente mas inconstante de urémia. A sua intensidade relaciona-se directamente com a gravidade da azotémia. Como a gastrite urémica pode ser ulcerativa, por vezes ocorre hematemesa. Estima-se que um quarto a um terço dos felinos com sinais clínicos de urémia apresenta vômito. Este pode alterar a polidipsia compensatória, aumentando o risco de desidratação e exacerbação da azotémia pré-renal e dos sinais clínicos de urémia (Polzin *et al.*, 2005).

A gastropatia urémica caracteriza-se microscopicamente por atrofia glandular, edema da lâmina própria, infiltração de mastócitos, fibroplasia, mineralização e arterite submucosa. As concentrações altas de gastrina foram relacionadas com o desenvolvimento da gastropatia urémica. A gastrina induz a secreção ácida gástrica directamente ao estimular os receptores localizados nas células parietais gástricas e aumentando a libertação de histamina pelos mastócitos da mucosa gástrica. O aumento da libertação de histamina também pode estimular a ulceração gastrointestinal e a necrose isquémica da mucosa através de um mecanismo vascular que se caracteriza por dilatação das vénulas e capilares pequenos, aumento da permeabilidade endotelial e trombose intravascular. Como mais de 40% da

gastrina circulante é metabolizada nos rins, a perda de função renal pode estimular a hipergastrinémia (Polzin *et al.*, 2005).

A hiperacidez gástrica induzida pela gastrina pode produzir gastrite urémica, hemorragia digestiva, náuseas e vômitos. Outros factores implicados na génese da gastropatia urémica são o stress psicológico relacionado com a doença, o aumento da difusão contrária de protões causado pelas concentrações altas de ureia, as erosões provocadas pela libertação de amónia proveniente da acção das ureases bacterianas sobre a ureia, a isquémia causada pelas lesões vasculares, a diminuição da concentração e a perda de muco gástrico, e o refluxo biliar devido à disfunção pilórica (Polzin *et al.*, 2005).

Num estudo realizado em 80 gatos com DRC espontânea, observou-se disfagia e mal-estar oral em 7,7% dos gatos urémicos e em 38,5% dos gatos em fase terminal da doença, doença periodontal em 30,8% dos gatos urémicos e 34,6% dos gatos na fase terminal, e a halitose foi verificada em 7,7% dos gatos em ambos os grupos (Polzin *et al.*, 2005). A DRC moderada a grave pode provocar estomatite urémica que se caracteriza por ulcerações orais (especialmente localizadas na mucosa da boca e língua), alteração da coloração da superfície dorsal da língua, necrose e desprendimento da porção anterior da língua (associada a necrose fibrinóide e arterite). As mucosas também podem estar secas (xerostomia). A degradação da ureia em amónia pelas ureases bacterianas pode contribuir para muitos destes sinais (Polzin *et al.*, 2005).

A enterocolite urémica que se manifesta por diarreia, pode surgir em gatos com urémia grave, mas tende a ser menos grave e mais rara que a gastrite urémica. Num estudo realizado em 80 gatos com DRC espontânea, nenhum dos seus proprietários observou diarreia. No entanto, quando está presente, a enterocolite urémica geralmente é hemorrágica (Polzin *et al.*, 2005).

A obstipação é uma complicação relativamente frequente em gatos com DRC, devido à desidratação mas também pode surgir como consequência da utilização de quelantes intestinais de fósforo (Polzin *et al.*, 2005).

#### 8.4. Anemia

A anemia da DRC normalmente caracteriza-se por eritrócitos normocrómicos e normocíticos. Embora a idade, espécie, diagnóstico renal específico e outras doenças coexistentes do animal afectem a anemia, a sua gravidade e evolução relacionam-se com o estadio da DRC, agravando à medida que a doença progride (Polzin *et al.*, 2005).

Os sinais clínicos que acompanham a anemia incluem palidez das mucosas, fadiga, apatia, letargia, debilidade e anorexia (Polzin *et al.*, 2005).

Quando o hematócrito é baixo, são activados mecanismos compensatórios de forma a manter a oxigenação dos tecidos. Ocorre aumento das concentrações de 2,3-



difosfoglicerato (DPG), diminuição da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco (na ausência de cardiopatia prévia) (Polzin *et al.*, 2005).

A anemia nos pacientes com DRC é multifactorial. As provas experimentais e clínicas demonstraram que a principal causa de anemia no ser humano e em animais com DRC é a hipoplasia dos precursores eritróides da medula óssea, secundária a deficiente produção renal de eritropoetina. A diminuição do tempo de semi-vida dos eritrócitos, erros nutricionais, substâncias que inibem a eritropoiese (toxinas urémicas, como a PTH), hemorragia e mielofibrose são outras das causas apontadas (Polzin *et al.*, 2005). A deficiência em ferro e a hemorragia digestiva crónica são duas importantes causas de anemia associada à DRC em gatos (Ross *et al.*, 2006). Num estudo recente, as concentrações séricas de ferro de três dos sete felinos com DRC encontravam-se inferiores aos valores de referência (Cowgill *et al.*, 1998). A deficiência nutricional de ferro irá prejudicar a eritropoiese, devendo esta ser corrigida antes do início do tratamento da anemia (Barber, 2004). A eritropoetina é sintetizada no rim em resposta à hipoxia do tecido intra-renal, que ocorre quando há diminuição da capacidade de transporte de oxigénio ou hipoxia (Polzin *et al.*, 2005).

As diversas terapias disponíveis devem ser consideradas sempre que o hematócrito se encontra inferior a 20% (McGrotty, 2008). A gestão da anemia na DRC deverá incluir uma avaliação inicial do animal para tratar e descartar outras possíveis causas de anemia (Barber, 2004).

#### 8.5. Hipertensão arterial e complicações cardiovasculares

Embora controversa, na espécie felina a hipertensão arterial é definida como uma pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior a 110 mmHg, em animais tranquilos sujeitos a medições repetidas de pressão arterial (Henik *et al.*, 2005).

A hipertensão arterial tanto nos animais como nos seres humanos pode ser classificada como primária ou essencial, ou secundária a outro processo. Nos gatos tem sido considerada mais frequentemente secundária a outras doenças (Grauer & Atkins, 2007) (DRC, hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, diabetes *mellitus*, feocromocitoma, obesidade, acromegália, hemorragia intracraniana, traumatismo do sistema nervoso central (SNC) (Ford & Mazzaferro, 2006), ao contrário do que ocorre em humanos nos quais é mais frequente a hipertensão primária. Um relatório realizado na North Carolina State University (NCSU), no qual foram utilizados 69 gatos hipertensos, demonstrou que pelo menos 17%, e possivelmente até 50% dos gatos não apresentavam causa identificável para a hipertensão arterial sistémica. Elliott e seus colegas realizaram um estudo semelhante no qual cerca de 20% dos gatos hipertensos sofriam de hipertensão arterial primária (Maggio *et al.*, 2000).

Um estudo realizado recentemente demonstrou que cerca de 29% dos gatos idosos com DRC eram hipertensos (Grauer & Atkins, 2007).

A hipertensão arterial afecta negativamente o prognóstico a longo prazo (Polzin *et al.*, 2005). Quando está presente pode contribuir para a perda progressiva de nefrónios, causando danos glomerulares irreversíveis através do aumento da pressão intraglomerular e desenvolvimento de glomeruloesclerose (Grauer & Atkins, 2007).

Embora o mecanismo exacto responsável pelo desenvolvimento da hipertensão em felinos ainda seja desconhecido, suspeita-se do envolvimento de uma combinação de cicatrização capilar glomerular e arteriolar, diminuição da produção de prostaglandinas vasodilatadoras renais, responsividade aumentada aos mecanismos normais de pressão e activação do SRAA, secundária a excreção de sódio comprometida e secreção excessiva de renina. O aumento da secreção de renina leva à elevação da produção de angiotensina II e aldosterona. Para além do seu efeito vasopressor, a angiotensina II também tem efeito directo na estimulação do sistema nervoso simpático, aumentando o tónus vascular, que na DRC provoca vasoconstrição da arteríola eferente contribuindo para a hipertensão intraglomerular (Grauer & Atkins, 2007).

As consequências são geralmente dependentes da magnitude e duração da elevação da pressão arterial. Estas incluem repercussões a nível ocular, renal, cardiovascular e neurológico (Cortatellas, 2009b). Pode ocorrer desenvolvimento de sopro cardíaco, arritmia e ritmo de galope. No gato, as alterações cardíacas incluem espessamento do septo interventricular e da parede ventricular livre, redução do diâmetro diastólico ventricular interno, e dilatação da aorta a nível proximal (Acierno & Labato, 2005).

O diagnóstico e tratamento da hipertensão em felinos com DRC podem impedir o desenvolvimento de lesões na retina ou limitar/retardar a progressão das lesões renais e cardíacas (Grauer & Atkins, 2007). O seu diagnóstico é realizado sobretudo por recurso a métodos indirectos de medição da pressão arterial (*Doppler*, método oscilométrico). Os valores devem ser confirmados em duas ou três medições para garantir que o valor da pressão arterial não é resultado do efeito da “bata branca” (Ford & Mazzaferro, 2006).

A terapia hipertensiva está indicada em animais com repercussões sistémicas provocadas pela hipertensão, e/ou quando a pressão arterial sistólica se encontra persistentemente acima de 160 mmHg (Cortadellas, 2009b).

## 8.6. Hiperparatiroidismo renal secundário

### 8.6.1. Incidência e fisiopatologia

O fósforo é um elemento essencial à formação do osso e ao metabolismo energético das células. Aproximadamente 80 a 90% do fósforo encontra-se nos ossos, 10 a 14% no interior das células e 1% no espaço extracelular. A homeostase do fósforo é mantida pela absorção

gastrointestinal do fósforo presente na dieta, excreção renal e circulação intra/extracelular do fósforo. O controlo hormonal deste equilíbrio é mantido pela PTH (Cortadellas, 2009b).

O hiperparatiroidismo renal secundário é uma complicação relativamente frequente em felinos com DRC. Num estudo realizado, verificou-se que 84% dos casos de DRC em gatos apresentavam concentrações plasmáticas elevadas de PTH. Em felinos clinicamente normais com evidência bioquímica de DRC a prevalência foi de 47%, e de 100% nos animais em estadios terminais de falha renal (Barber & Elliott, 1998).

Existem evidências que indicam que a retenção de fósforo começa nos estadios iniciais da DRC e o hiperparatiroidismo secundário pode desenvolver-se em pacientes com níveis de fósforo considerados normais (Cortadellas, 2009a).

A patogenia do hiperparatiroidismo renal secundário na DRC é multifactorial. Este surge associado à retenção de fósforo, hiperfosfatémia, concentrações baixas de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) circulante, diminuição da concentração de cálcio ionizado no sangue e resistência esquelética à acção calcémica da PTH. No entanto, na DRC ligeira a moderada é difícil perceber quais os factores envolvidos, pois o aumento da PTH inicialmente funciona como um mecanismo compensatório para evitar a hipocalcémia, a hiperfosfatémia e a diminuição da produção de calcitriol. As concentrações séricas de fósforo mantêm-se dentro dos limites normais devido à diminuição compensatória da reabsorção de fósforo nos nefrónios ainda funcionais. Quando a TFG diminui 20% abaixo do normal, este efeito adaptativo já não possui capacidade de evitar a hiperfosfatémia (Polzin *et al.*, 2005).

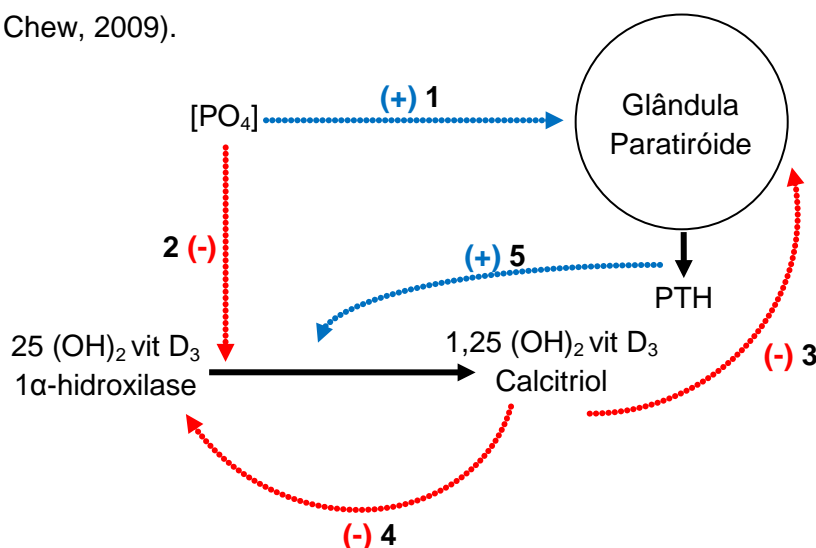
O fósforo é filtrado e reabsorvido nos túbulos proximais. Com a diminuição da TFG, a ingestão de fósforo excede a capacidade do rim em excretá-lo, o que resulta na hiperfosfatémia (Polzin *et al.*, 2005). Esta promove a progressão da doença renal, aumenta a mortalidade e favorece o desenvolvimento do hiperparatiroidismo renal secundário. A retenção de fósforo facilita a formação de complexos Ca-P que precipitam no interstício renal, causando fibrose intersticial e atrofia dos túbulos renais (Cortadellas, 2009b).

O calcitriol é a forma biologicamente activa da vitamina D necessário para a absorção de cálcio a nível intestinal, produzido no rim a partir do 25-hidroxicolecalciferol pela 1-alfa-hidroxilase. A PTH estimula a actividade desta enzima levando à formação de calcitriol. Por sua vez, o calcitriol é um importante inibidor da síntese de PTH mediante *feedback* negativo. Com o avançar da falha renal e a consequente retenção de fósforo, a produção de 1-alfa-hidroxilase é prejudicada, o que resulta na diminuição da concentração de calcitriol. Este facto é responsável pela diminuição da absorção de cálcio e fósforo e elevação da concentração sérica de PTH (Polzin *et al.*, 2005) (figura 3).

A diminuição da absorção intestinal de cálcio provocada pela baixa concentração sérica de calcitriol, provavelmente desempenha uma função importante no hiperparatiroidismo nos pacientes com DRC avançada. As concentrações de cálcio ionizado no sangue frequentemente estão reduzidas nos gatos com DRC espontânea. Num estudo realizado,

mais de 50% dos gatos com DRC terminal avançada desenvolveram hipocalcémia (Polzin *et al.*, 2005).

Figura 3: Desenvolvimento do hiperparatiroidismo renal secundário na DRC (adaptado de Kidder & Chew, 2009).



Legenda:

1. A retenção de fósforo aumenta a secreção de PTH;
2. A retenção de fósforo inibe a acção da 1α-hidroxilase responsável pela conversão da forma activa da vitamina D (calcitriol);
3. O calcitriol é um inibidor da síntese de PTH;
4. O calcitriol inibe a 1α-hidroxilase;
5. A PTH estimula a actividade da 1α-hidroxilase.

#### 8.6.2. Sinais clínicos

As consequências do hiperparatiroidismo renal secundário podem ser graves e incluem osteodistrofia, neuropatia, supressão da medula óssea e mineralização de tecidos moles (Grauer, 2009).

Embora a osteodistrofia associada à DRC esteja bem documentada, os sinais clínicos associados não são frequentes nos gatos. Os ossos do crânio e mandíbula são os mais afectados. A proliferação intensa de tecido conjuntivo associado ao maxilar pode produzir uma distorção da face. Podem surgir fracturas mandibulares, mas não são frequentes. Outras manifestações clínicas, mas ainda menos observadas são as lesões quísticas dos ossos, a dor óssea e o atraso no crescimento (Polzin *et al.*, 2005)..

A mineralização de tecidos moles pode ocorrer no rim, levando ao comprometimento irreversível dos nefrónios. Se o produto das concentrações séricas de cálcio e fósforo exceder 70 mg/dl o animal corre o risco de sofrer mineralização de artérias, articulações e tecidos moles. Este processo é denominado calcificação metastática. A calcificação é especialmente evidente em órgãos que segregam protões, como estômago e rins, nos quais

a secreção basolateral de bicarbonato produz um aumento de pH que facilita a precipitação do fosfato hidrogenado de cálcio. No entanto, o miocárdio, pulmões e fígado são também órgãos frequentemente mineralizados nos pacientes com DRC (Polzin *et al.*, 2005).

Pesquisas em felinos com DRC demonstraram que a ingestão normal de fósforo está associada à ocorrência de mineralização microscópica renal e fibrose (Grauer, 2009).

A disfunção celular induzida pelo hiperparatiroidismo pode provocar alteração do metabolismo dos carboidratos e lípidos, disfunção plaquetária, alteração da função dos músculos esqueléticos e cardíaco (devido à alteração das miofibrilhas), inibição da eritropoiese, alteração da resistência osmótica dos eritrócitos, alteração da proliferação das células B e disfunção das células T. As concentrações excessivas de PTH também podem produzir nefrocalcinose e consequente perda progressiva da função renal. Outras possíveis consequências compreendem alterações do estado mental e letargia, debilidade, anorexia e aumento da incidência de infecções devido a imunodeficiência (Polzin *et al.*, 2005).

O hiperparatiroidismo renal secundário também pode associar-se a uma hipertrofia das glândulas paratiróides. Este sinal pode ter importância clínica nos gatos, porque com frequência coincide com o hipertiroidismo que pode avaliar-se pela presença dum nódulo tireoideu palpável na região cervical. Num estudo recente, as glândulas paratiróides hiperplásicas foram palpáveis como massas paratraqueais em 11 dos 80 gatos com DRC espontânea. Deve ter-se atenção para confirmar o diagnóstico de hipertiroidismo antes de iniciar o tratamento, pois, tanto o hipertiroidismo como o hiperparatiroidismo podem ser responsáveis pelo aparecimento de massas paratraqueais palpáveis (Polzin *et al.*, 2005).

### 8.6.3. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de hiperparatiroidismo renal secundário é realizado através da demonstração de concentrações circulantes elevadas de PTH (Barber, 2004).

As concentrações plasmáticas de PTH nos animais com DRC devem ser determinadas mediante métodos que medem a PTH intacta, usando ensaios imuno-radiométricos ou imuno-químio-luminométricos. São utilizados anticorpos dirigidos contra duas regiões distintas da molécula intacta de PTH. Existe um ensaio imuno-radiométrico disponível comercialmente para uso em cães e gatos (Polzin *et al.*, 2005). Podem também ser utilizados ensaios que detectam a porção N-terminal da molécula activa. Ensaios para detecção da porção C-terminal ou da molécula leve não devem ser utilizados nestes pacientes, pois os fragmentos C-terminais biologicamente inactivos são eliminados por via renal, sendo acumulados nos pacientes com insuficiência renal (Elliott & Brown, 2004).

A sua medição na prática clínica é problemática, pois existem relativamente poucos laboratórios que oferecem este teste e a PTH intacta é termoinstável no plasma (Elliott, 2009b). A manipulação da amostra é importante. Esta deve ser recolhida para tubos

contendo inibidores das proteases, ou congelada nas primeiras duas horas, sendo transportada para o laboratório no estado congelado. O uso de inibidores das proteases pode facilitar o transporte sem a necessidade de congelar a amostra (Elliott & Brown, 2004). Independentemente do método adoptado, este deve ser devidamente validado para a utilização em cães e gatos (Elliott & Brown, 2004).

Em Medicina Humana está em investigação clínica a determinação dos níveis plasmáticos do *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23), que parece sofrer elevação com o agravamento da doença renal e o desenvolvimento do hiperparatiroidismo (Ferreira, 2008).

### 8.7. Acidose metabólica

A acidose metabólica é uma manifestação comum da DRC em gatos, afectando 60 a 80% dos pacientes (Polzin *et al.*, 2000). Surge principalmente em animais no estadio IV e está associada à progressão da doença (Cortadellas, 2009b). Num estudo retrospectivo em felinos com DRC cerca de 80% apresentou acidose metabólica, através da determinação do pH do sangue venoso e da concentração de bicarbonato (Lulich *et al.*, 1992). A prevalência num recente estudo em 59 gatos com DRC espontânea foi de 52,6% em gatos no estadio IV, 15% nos pacientes no estadio III da doença, e 0% em gatos nos estadios I e II (Elliott *et al.*, 2003).

Os rins mantêm o equilíbrio ácido-base através de uma combinação de reabsorção tubular renal de bicarbonato filtrado e excreção de protões como a amónia. A excreção renal de protões efectivamente regenera o bicarbonato perdido através do tracto gastrointestinal, urinário ou respiratório (Polzin *et al.*, 2000). Quando a função renal se deteriora, a excreção de  $H^+$  mantém-se por aumento da quantidade de amónia excretada pelos nefrónios que permanecem funcionais. No entanto, a um determinado nível de disfunção renal, perde-se a capacidade de excreção de  $H^+$  por limitação da amoniogénese renal e surge a acidose metabólica (Polzin *et al.*, 2005). Os resultados de alguns estudos sugerem que as compensações acima mencionadas podem não ocorrer em gatos. A alta incidência de acidose metabólica nestes animais sugere que podem apresentar um risco acrescido de desenvolver acidose exactamente devido a esta limitação (Polzin *et al.*, 2000). A alteração da reabsorção tubular renal do bicarbonato filtrado também pode contribuir para a acidose (Polzin *et al.*, 2005).

O consumo de bicarbonato e a retenção de cloro provocam uma acidose hiperclorémica (hiato aniónico normal). Quando a retenção de fósforo e ácidos orgânicos (ácido úrico, ácido hipúrico, ácido láctico) é suficiente, produz-se uma acidose com um hiato aniónico alto (Polzin *et al.*, 2005).

A acidose metabólica crónica pode favorecer vários efeitos clínicos adversos como anorexia, náuseas, vômitos, letargia, debilidade, atrofia muscular, perda de peso e desnutrição. O

tratamento alcalinizante geralmente é útil para corrigir estes sinais. Estudos realizados sobre os efeitos da acidificação da dieta em gatos revelaram que a acidose metabólica crónica pode produzir um balanço negativo do cálcio levando a desmineralização óssea, ou um balanço negativo do potássio, que por sua vez pode estimular a hipocalémia, a disfunção renal e a depleção de taurina (Polzin *et al.*, 2005), justificando a utilização de dietas alimentares não acidificantes ou neutras nestes pacientes (Polzin *et al.*, 2000).

A acidose observada na maioria dos felinos com DRC é ligeira a moderada e relativamente estável. A acidémia severa pode resultar numa redução do débito cardíaco, da pressão arterial e do fluxo sanguíneo hepático e renal, e na centralização do volume de sangue (Polzin *et al.*, 2005).

A acidose crónica pode favorecer a desnutrição proteica em pacientes com DRC, mesmo que se verifique uma ingestão proteica adequada. O catabolismo das proteínas aumenta nos pacientes com acidose, para proporcionar uma fonte de nitrogénio para a síntese hepática de glutamina, que é o substrato da amoniogénese renal. Este processo pode acelerar a decomposição dos aminoácidos que contêm enxofre e de ácidos endógenos catiónicos, levando assim ao aumento da acidose (Polzin *et al.*, 2005).

Resultados de estudos realizados em seres humanos urémicos tratados através de diálise peritoneal sugerem que a correcção da acidose ligeira pode levar a uma melhor nutrição e redução da morbilidade, diminuindo o número de visitas ao hospital e o período de internamento destes pacientes (Polzin *et al.*, 2000).

#### 8.8. Complicações neurológicas

Nos felinos com DRC podem surgir encefalopatias metabólicas e neuropatias periféricas. As alterações do estado mental dos pacientes com DRC geralmente estão associadas a mau prognóstico a curto prazo. Outros sinais que podem surgir incluem: fraqueza dos membros, ataxia, tremores, convulsões e mioclonias. Em casos de DRC avançada, os pacientes podem apresentar sinais neurológicos cíclicos e episódicos. A gravidade e progressão destes sinais variam directamente com o desenvolvimento da urémia. A patogenia dos sinais neurológicos da urémia não está completamente descrita. Suspeita-se que a PTH e o ambiente urémico têm funções importantes e que as bombas de cálcio desempenham uma função na encefalopatia urémica, pois medeiam a libertação de neurotransmissores e a informação é transmitida às terminações nervosas. A hipocalcémia pode ser causa de tremores, mioclonias e tetania (Polzin *et al.*, 2005).

A hipertensão arterial pode causar encefalopatia hipertensiva, que se manifesta como inclinação da cabeça, ataxia, depressão, desorientação e convulsões. Esta condição constitui uma emergência hipertensiva e está associada a um prognóstico reservado (Acierno & Labato, 2005).

Em humanos foi demonstrado que existe também uma relação entre os desequilíbrios dos aminoácidos neurotransmissores no cérebro (diminuição das concentrações de glutamina e GABA e aumento das concentrações de glicina, dopamina e serotonina) e a encefalopatia urémica (Polzin *et al.*, 2005).

A polimiopatia hipocalémica é observada ocasionalmente associada à DRC, principalmente em gatos. O desequilíbrio dos níveis de potássio manifesta-se clinicamente como uma disfunção neuromuscular devido à influência do potássio no potencial de repouso da membrana celular. A hipocalémia aumenta a magnitude dos potenciais de repouso (por exemplo, aumenta a sua negatividade), hiperpolarizando a membrana celular e tornando-a menos sensível a estímulos excitatórios. Independentemente da causa, o principal sinal de hipocalémia é a fraqueza muscular generalizada. Na polimiopatia hipocalémica a fraqueza muscular e dor manifestam-se clinicamente pela ventroflexão e rigidez cervical, e marcha rígida e forçada. Podem também surgir perturbações ligeiras do ritmo cardíaco. A creatinina-quinase sérica e outras enzimas de actividade muscular podem estar aumentadas, e em casos mais graves pode mesmo ocorrer rabdomiólise (Polzin *et al.*, 2005).

## 9. Tratamento da Doença Renal Crónica

O plano de tratamento da DRC deve ser delineado individualmente face a cada paciente, de acordo com o diagnóstico efectuado, estadiamento da DRC, complicações e factores de risco existentes (Polzin *et al.*, 2005).

O tratamento específico dirigido à causa primária não elimina as lesões renais nesta doença, pois são irreversíveis, mas permite abrandar a sua evolução. Na maioria dos casos o tratamento específico não é realizável, pois não é possível chegar ao diagnóstico da causa (Polzin *et al.*, 2005).

O tratamento utilizado para limitar a perda progressiva da função renal e corrigir ou controlar as complicações desenvolvidas na DRC denomina-se tratamento médico conservador. Este consiste num tratamento sintomático e de apoio no controlo dos equilíbrios hidro-electrolítico, ácido-base, endócrino e nutricional (Polzin *et al.*, 2005).

Os objectivos deste tratamento incluem: (1) melhorar os sinais clínicos de urémia, (2) reduzir as alterações associadas aos desequilíbrios de electrólitos, vitaminas e minerais, (3) fornecer nutrição adequada tendo em conta as necessidades em proteínas, minerais e energia, e (4) abrandar a progressão da DRC. Para que este tratamento seja efectivo deve ser planeado tendo em conta as necessidades do animal, baseando-se nas alterações clínicas e laboratoriais, e deve ser modificado sempre que necessário de acordo com a resposta do felino ao tratamento (Polzin *et al.*, 2005).



### 9.1. Tratamento nutricional

As alterações dietéticas apresentam um papel fulcral no tratamento de felinos com DRC (Polzin *et al.*, 2005).

A composição da dieta é importante na manutenção da homeostase destes animais, ajudando a melhorar a qualidade de vida e a aumentar o tempo de sobrevivência. Estas alterações dietéticas podem evitar a progressão da doença (Elliott & Elliott, 2008).

Na DRC as funções de excreção, regulação e biossíntese desempenhadas pelos rins estão prejudicadas, e a modificação da dieta pode atenuar o impacto de muitas destas limitações funcionais. Os principais objectivos da dieta são então melhorar os sinais clínicos existentes, diminuir o trabalho renal, minimizar desequilíbrios nutricionais e limitar a progressão das lesões renais (Polzin *et al.*, 2000).

O tratamento dietético deve englobar uma redução do teor de proteínas, fósforo e sódio, suplementação com anti-oxidantes e vitaminas, aumento dos teores de potássio e energia, mantendo um efeito neutro sobre o equilíbrio ácido-base. Está descrita também a adição de fibra para melhorar a excreção dos produtos nitrogenados, resultantes do catabolismo proteico, por via gastrointestinal (Polzin *et al.*, 2000).

#### 9.1.1. Proteína

A restrição proteica na dieta tem sido associada a efeitos benéficos nos gatos com DRC, nomeadamente no aumento do tempo de sobrevivência do animal (Elliott *et al.*, 2000). Por este facto, a redução na ingestão de proteína tem sido, ao longo dos anos, a base do tratamento nutricional destes pacientes (Alen *et al.*, 2000).

O excesso de proteína veiculado pela dieta é catabolizado formando ureia e outros compostos azotados que são excretados pelo rim. Com a progressiva perda da função renal estas substâncias vão-se acumulando no organismo, gerando azotémia e urémia que agravam ainda mais o estado de saúde do animal (Alen *et al.*, 2000).

Está aconselhada uma redução proteica moderada, mas esta restrição como uma simples mudança na dieta não parece oferecer protecção contra a progressão da doença renal em gatos com DRC avançada (Schenck & Chew, 2010). Esta dieta diminui a proteinúria, a lesão glomerular e a perda progressiva da função renal (Surgess, 2008).

A quantidade ideal de proteína nas dietas de animais com DRC ainda não foi estabelecida, no entanto, é recomendado por alguns autores que a ingestão de proteína deve ser restrita a cerca de 20% do total de calorias da dieta dos felinos com DRC (Surgess, 2008). Quando se opta por este tipo de dieta, deve evitar-se uma restrição proteica exagerada que possa gerar subnutrição proteica. Torna-se assim imprescindível monitorizar a dieta durante o tempo de implementação e adequá-la, sempre que necessário, às necessidades nutricionais

do animal. Os riscos associados à subnutrição proteica devem ser equilibrados com os riscos associados ao aumento da quantidade de compostos nitrogenados no sangue (Buffington *et al.*, 2004).

Os felinos necessitam de altos níveis de arginina e taurina, pois estes sintetizam apenas uma pequena quantidade de taurina e não podem utilizar a glicina para a conjugação de ácidos biliares se existe restrição de taurina. Assim, uma fonte animal de taurina é necessária na dieta destes pacientes (Schenck & Chew, 2010).

#### 9.1.2. Electrólitos e minerais

A hipertensão sanguínea é consequência grave e comum no gato que sofre de DRC. A redução gradual do sal na dieta é recomendada como a primeira linha de tratamento da hipertensão arterial (Grauer, 2009). Existem dados que indicam que esta restrição pode também ser útil para limitar a progressão das lesões renais. No entanto, actualmente não existem estudos a favor ou contra a limitação da ingestão de sódio em gatos com DRC. Isto porque, as evidências existentes da associação da ingestão de sódio ao desenvolvimento de hipertensão arterial foram estabelecidas utilizando outros modelos animais e humanos (Polzin *et al.*, 2000). Esta dieta deve ser introduzida muito gradualmente para evitar efeitos adversos (Buffington *et al.*, 2004).

A hiperfosfatémia tem sido encontrada em cerca de 60% dos gatos com DRC e tem sido correlacionada com a progressão da doença renal (Surgess, 2008). Estudos realizados comprovam que a redução do teor de fósforo inibe a mineralização do rim, a fibrose e a infiltração de células do sistema monocuclear, e também o desenvolvimento de hiperparatiroidismo renal secundário. Assim, uma dieta com teor reduzido de fósforo ajuda a retardar o desenvolvimento da DRC (Buffington *et al.*, 2004). Dado que as proteínas são a fonte principal de fósforo na dieta, a sua limitação no alimento promove também a redução do teor deste mineral (Polzin *et al.*, 2005). Se a hiperfosfatémia persistir, deve ponderar-se a utilização de quelantes intestinais de fósforo, com o objectivo de manter os níveis séricos deste mineral entre 1,0 – 2,0 mmol/l (Surgess, 2008).

Num estudo realizado em gatos com DRC espontânea estável com o objectivo de determinar o efeito das dietas restritas em fósforo e proteína, com ou sem associação de quelantes intestinais de fósforo, sobre a sobrevivência, verificou-se que nos 29 felinos que aceitaram a dieta, ocorreu uma redução da concentração plasmática de fósforo e de ureia e os níveis plasmáticos de PTH permaneceram normais. Esta dieta também foi associada a um maior tempo de sobrevivência, 633 dias contra 264 dias nos animais que não aceitaram a dieta renal. Estes dados sugerem que uma dieta alimentar formulada especificamente para atender às necessidades dos felinos com DRC, juntamente com quelantes intestinais

de fósforo quando necessários, controla a hiperfosfatémia e o hiperparatiroidismo renal secundário, e está associada a um maior tempo de sobrevivência (Elliott *et al.*, 2000).

Gatos com DRC desenvolvem frequentemente hipocalémia, que pode ser causada por vários factores como desequilíbrios electrolíticos devido a falha renal, consumo deficiente provocado pela anorexia, ou uma combinação destes factores (Buffington *et al.*, 2004). Em 20 a 30% destes pacientes a adaptação dos nefrónios funcionais conduz à perda excessiva de potássio pela urina, resultando em hipocalémia (Elliott & Elliott, 2008). A perda é agravada pela acidose metabólica que se desenvolve nestes animais, em que o excesso de  $H^+$  é trocado pelo  $K^+$  a nível da membrana celular, para ser neutralizado no interior das células e manter assim o equilíbrio iónico. Este facto faz com que o valor sérico de potássio não reflecta o valor real deste elemento no organismo (Surgess, 2008). A suplementação com potássio em gatos hipocalémicos com DRC é claramente indicada, mas esta recomendação continua a ser controversa nos animais normocalémicos (Roudebush *et al.*, 2009). Normalmente utiliza-se gluconato ou citrato de potássio na dieta em concentração o mais baixa possível de modo a manter níveis normais de potássio e a não alterar a palatabilidade do alimento (Buffington *et al.*, 2004). O gluconato de potássio é o mais utilizado, pois é facilmente aceite pelos felinos. Este está recomendado na dose 2 – 6 mEq/dia PO utilizando-se doses elevadas no início do tratamento e doses mais baixas para a manutenção dos valores. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados durante o tratamento (Senior, 2006).

A DRC está associada a uma absorção intestinal reduzida e a um aumento da perda de minerais pela urina. Deficiências em ferro e zinco são frequentes e devem ser suplementados na dieta. O ferro é necessário para a produção de eritrócitos e auxilia na reversão da anemia desenvolvida como consequência da DRC (Schenck & Chew, 2010).

### 9.1.3. Lípidos

As alterações nas lipoproteínas têm sido pouco caracterizadas nos animais com DRC. Os felinos podem apresentar um ligeiro aumento da concentração de colesterol no início da doença, com uma discreta elevação da concentração sérica de triglicéridos mais tardia. A síntese de lipoproteínas na DRC pode sofrer alterações provocadas pela existência de transtornos no metabolismo lipídico. Os lípidos presentes no alimento parecem influenciar a progressão da doença, afectando os níveis séricos de colesterol e triglicéridos e alterando a agregação plaquetária, as respostas imunológicas, e até a pressão arterial (Schenck & Chew, 2010).

A suplementação da dieta com ácidos gordos polinsaturados (AGPI) ómega-3 pode ter um efeito renoprotector. A proporção ideal de ácidos gordos ómega-6/ómega-3 não é conhecida, mas o seu rácio deve ser reduzido pois os ácidos gordos ómega-3 diminuem a

produção de prostaglandinas pró-inflamatórias e aumenta a produção de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaglandina  $E_2$  e da prostaglandina  $I_2$ ), que têm o potencial de aumentar o fluxo renal sanguíneo e a TFG. Estudos realizados em animais têm demonstrado alguns dos efeitos benéficos associados aos AGPI ómega-3, nomeadamente a diminuição do colesterol e triglicéridos, redução da proteinúria e lesões renais menos graves. Estes efeitos podem retardar a progressão da DRC. Num estudo recente efectuado em gatos com DRC, a sobrevivência dos animais alimentados com dieta modificada rica em AGPI ómega-3, foi a mais longa, sugerindo a existência de benefícios na sua incorporação na dieta destes pacientes (Schenck & Chew, 2010).

#### 9.1.4. Anti-oxidantes e vitaminas

Os animais com DRC estão mais sujeitos ao stress oxidativo provocado pelos radicais livres. Estes últimos são tóxicos para as células e influenciam negativamente a função renal. Assim, a incorporação de um complexo sinérgico de antioxidantes como, vitaminas E e C, taurina, luteína, licopeno,  $\beta$ -caroteno, ajuda a retardar a progressão das lesões renais. Além disso, a incorporação de flavonóides permite potencializar esta protecção antioxidante, pois, além de capturarem os radicais livres, melhoram a perfusão renal através dos seus efeitos vasodilatadores (Elliott & Elliott, 2008).

A suplementação de vitaminas do complexo B é extremamente importante, pois a poliúria acentuada é responsável pela perda de vitaminas hidrossolúveis pela urina (Roudebush *et al.*, 2009). A presença de vômito e diarreia agrava ainda mais a perda destas vitaminas (Schenck & Chew, 2010). As suas necessidades exactas não estão ainda definidas para cães e gatos (Senior, 2006).

#### 9.1.5. Energia

Os requerimentos energéticos do organismo têm maior prioridade em relação ao anabolismo proteico. Nos pacientes com DRC esta regra tem ainda maior importância, pois o gato normalmente desenvolve anorexia e o seu organismo começa a utilizar as reservas proteicas musculares, produzindo maior quantidade de produtos nitrogenados que irão agravar o quadro clínico. Para que o animal não deixe de ingerir a quantidade de calorias necessárias, e tendo em conta que a ingestão pode estar diminuída, a dieta deverá ter uma maior densidade energética na forma não proteica (fornecimento calórico de 70 a 100 kcal/kg/dia) que permite reduzir o volume das refeições, e uma elevada apetência de forma a estimular o apetite do animal (Alen *et al.*, 2000).

As fontes de energia alternativas à proteína são os carboidratos e os lípidos. Os lípidos fornecem grande quantidade de energia, aumentando a densidade calórica da ração, e

melhoram a palatabilidade da dieta. Nos gatos é necessário cuidado na utilização dos carboidratos como fonte de energia, pois os níveis de amilase são inferiores aos dos cães, havendo portanto risco de induzir diarreia, que irá agravar a desidratação (Surgess, 2008).

#### 9.1.6. Fibra

A fibra fermentável surgiu recentemente no tratamento dietético da DRC. Os seus efeitos ainda não foram documentados em estudos, mas pensa-se que esta fornece uma fonte de carboidratos para as bactérias gastrointestinais, que utilizam a ureia como fonte de nitrogénio para o seu crescimento. Assim, o aumento da massa bacteriana aumentaria a excreção fecal de nitrogénio e a concentração plasmática de ureia iria diminuir, reduzindo a urémia. Contudo, ao contrário da ureia, as principais toxinas (de tamanho médio) são demasiado grandes para atravessar a membrana celular, e como tal, as bactérias gastrointestinais parecem não ter capacidade para reduzir estas toxinas. Por outro lado, as fibras fermentáveis apresentam efeitos benéficos na modulação da saúde gastrointestinal em pacientes com DRC (Elliott & Elliott, 2008).

#### 9.1.7. Implementação do tratamento nutricional

A má nutrição é usualmente detectada por perda de peso, diminuição da concentração plasmática de albumina ou proteínas totais, anemia e evidência de perda de massa muscular. Nos pacientes com DRC esta situação resulta frequentemente de uma inadequada ingestão de alimentos. No mercado estão disponíveis alimentos especialmente formulados para estes animais, que contêm proteína, calorias e outros nutrientes em quantidade suficiente para fornecer uma ingestão adequada quando é ingerida nas porções apropriadas. Alguns gatos nos estadios III e IV da DRC recusam-se a comer a dieta voluntariamente, independentemente da palatabilidade ou do conteúdo em nutrientes. Quando a má nutrição é evidente ou suspeita a abordagem deve ser feita de forma gradual para facilitar uma ingestão adequada. O primeiro passo é garantir que causas metabólicas e outras que levam à diminuição do apetite foram corrigidas, como a desidratação, a hemorragia gastrointestinal, a acidose metabólica, a hipocalémia, a anemia e a infecção urinária (Roudebush *et al.*, 2009).

Os felinos podem desenvolver aversão à dieta se esta for introduzida em momentos de stress, como no caso da hospitalização ou alimentação forçada, por isso, o novo alimento deve ser implementado em casa, com o animal mais calmo. Nesse caso o proprietário deve ser educado acerca do importante papel do manejo nutricional no aumento do tempo de sobrevivência e qualidade de vida do seu animal. Para que o tratamento seja bem sucedido é necessário que o dono entenda os seus benefícios (Roudebush *et al.*, 2009).

A terapêutica nutricional deve ser implementada o mais precocemente possível. Actualmente é aconselhado o seu início sempre que a concentração plasmática de creatinina apresenta valores iguais ou superiores a 2,0 mg/dl, pois os pacientes urémicos dificilmente aceitarão um novo alimento (Roudebush *et al.*, 2009).

É importante uma transição gradual para a aceitação do novo alimento pelo gato, misturando a nova dieta com o alimento normal. O período de transição deve ser no mínimo sete dias. A temperatura pode ser importante, geralmente os gatos preferem o alimento fresco à temperatura ambiente. Alguns podem comer o alimento refrigerado previamente aquecido. A textura e formulação do alimento são aspectos importantes nos felinos. Alguns animais demonstram preferência por alimento seco ou húmido quando se encontram saudáveis, mas quando se desenvolve a doença renal podem alterar as suas preferências (Roudebush *et al.*, 2009).

A adição de intensificadores de sabor, como calda de galinha com baixo teor de sódio, levedura de cerveja, pequena quantidade de comida normal, podem ser úteis para aumentar a palatabilidade e estimular o animal a ingerir a nova dieta. No entanto, é necessário ter em atenção as quantidades, pois o uso excessivo de outros alimentos pode diminuir os efeitos benéficos do tratamento nutricional (Roudebush *et al.*, 2009).

Se todos estes passos falharem, uma marca de alimento diferente pode ser oferecida. Deve evitar-se fornecer amostras de várias marcas distintas ao proprietário, ao mesmo tempo, uma vez que o animal poderia desenvolver aversão alimentar a todas essas dietas (Roudebush *et al.*, 2009).

## 9.2. Tratamento médico

### 9.2.1. Fluidoterapia

Os rins são os principais órgãos responsáveis pela manutenção do equilíbrio hidro-electrolítico corporal através da preservação ou excreção de água e electrólitos, conforme as necessidades do organismo (Polzin, 2009b). A ingestão inadequada de água em pacientes com DRC está associada a desidratação, diminuição da perfusão renal e agravamento adicional da função renal. Alguns gatos apresentam uma agudização da DRC, devido ao esgotamento súbito de volume, enquanto outros desenvolvem desidratação crónica ou recorrente e hipoperfusão renal (Sparkes, 2006). A perda adicional da função renal devido à lesão aguda é uma causa potencialmente importante para a progressão da DRC. O objectivo da terapia é corrigir e prevenir a desidratação e os seus efeitos clínicos (Polzin, 2009d).

Os maiores riscos da fluidoterapia em pacientes com doença renal são: (1) a falha na correcta hidratação do paciente, mantendo a azotémia pré-renal, o que promove a lesão

renal isquémica, e (2) a hiper-hidratação num animal com deficiente produção de urina (Polzin, 2009b).

Os gatos que apresentam DRC agudizada necessitam de fluidoterapia endovenosa e reavaliação da azotémia após a correcção da desidratação, para permitir a avaliação precisa da função renal (Sparkes, 2006). Isto porque, na apresentação inicial a azotémia tem uma componente pré-renal devido a desidratação grave. Estes pacientes podem ainda apresentar anorexia, letargia e obstipação (DiBartola, 2009).

Os felinos com DRC devem ser tratados com fluidos cristalóides alcalinizantes, como o Lactato de Ringer (DiBartola, 2009). Os pacientes renais azotémicos devem receber fluidos de forma mais agressiva durante as primeiras 6 a 12 horas. Durante esse período o animal deve ser cuidadosamente monitorizado devido ao risco de sobrecarga de fluidos. Depois da correcção inicial da desidratação o principal objectivo da terapia é manter a hidratação através de fluidos de manutenção e substituição das perdas contínuas, a fim de evitar o agravamento da azotémia e a hipoperfusão renal (Polzin, 2009b). É importante reavaliar o valor do hematócrito e da concentração sérica de proteínas durante a rehidratação, pois a anemia não-regenerativa frequente nestes pacientes muitas vezes apenas se torna aparente após a rehidratação (DiBartola, 2009).

Durante a terapêutica a longo prazo alguns proprietários podem ser instruídos a realizar a administração de fluidos por via subcutânea em casa (DiBartola, 2009). Geralmente é administrado Lactato de Ringer 2 a 3 vezes por semana, em doses de 75 – 100 ml/gato (Cortadellas, 2009b). A resposta à fluidoterapia subcutânea a longo prazo deve ser monitorizada através da avaliação do estado de hidratação, sinais clínicos, hematócrito, concentrações séricas de proteínas totais, BUN, creatinina, fósforo, potássio, sódio e cloro, pressão arterial, e CO<sub>2</sub> total (Polzin *et al.*, 2005). Se a resposta clínica do paciente é sub-ótima a dose pode ser aumentada com cuidado, para evitar a sobrecarga de fluidos (Polzin, 2009d).

As complicações associadas com a administração crónica de soluções electrolíticas incluem o excesso de hidratação, a hipertensão e a hipernatrémia (Cortadellas, 2009b). Por esta razão, a decisão de iniciar a administração subcutânea de fluidos deve tomar-se estudando cada caso cuidadosamente (Polzin *et al.*, 2005).

#### 9.2.2. Controlo da náusea e vômito

A náusea e o vômito podem contribuir significativamente para a redução do apetite e perda de peso associadas à DRC, assim sendo, estas complicações urémicas devem ser tratadas (Sparkes, 2007).

Nestes casos é benéfico o uso de antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina, tais como a cimetidina (4 mg/kg PO TID/QID), a ranitidina (1 – 2 mg/kg PO BID) ou a famotidina (1

mg/kg PO SID) (Brown, 1998), e de anti-eméticos como a metoclopramida (0,2 – 0,4 mg/kg PO TID). Para o vômito refractário, podem ser utilizados anti-eméticos de acção central como opção de último recurso, por exemplo, a proclorperazina (0,13 mg/kg PO TID/QID) e a clorpromazina (0,5 – 2 mg/kg PO SID/QID). O uso prolongado de anti-eméticos de acção central não é recomendado (Senior, 2006). O sucralfato é um protector gástrico que também pode ser útil no tratamento destes sinais em pacientes com DRC (Roudebush *et al.*, 2009). Se o vômito for controlado e mesmo assim o animal não ingerir alimento suficiente para suprir as suas necessidades calóricas, pode ser necessário recorrer à colocação de um tubo de alimentação que facilita a manutenção da ingestão calórica e da hidratação do paciente, e a administração de medicamentos (Grauer, 2009).

### 9.2.3. Tratamento da anemia

Como já foi referido anteriormente, a anemia não-regenerativa observada em felinos com DRC é o resultado de uma combinação de produção diminuída de eritropoetina, diminuição do tempo de semi-vida dos eritrócitos, perda de sangue no tracto gastrointestinal e efeitos das toxinas urémicas sobre a eritropoiese (Grauer, 2009).

As transfusões de concentrado de eritrócitos ou sangue completo podem estar indicadas nos pacientes anémicos com DRC, nos quais é necessário corrigir rapidamente a anemia. Em alguns pacientes podem realizar-se transfusões repetidas para manter o hematócrito a longo prazo. No entanto, existem desvantagens que limitam o uso deste tratamento, como a falta de disponibilidade, o preço dos hemoderivados, o aumento do risco de reacções às transfusões seguintes, o risco de imunodepressão e de transmissão de agentes infecciosos e o facto da vida das células transfundidas ser mais curta nos pacientes urémicos (Polzin *et al.*, 2005).

Os esteróides anabolizantes apresentam poucos benefícios, no entanto, o tratamento com eritropoetina recombinante humana (r-HuEPO) em gatos com DRC e anemia tem sido geralmente bem sucedido. É um tratamento extremamente dispendioso. Apesar de não estar aprovada para uso veterinário tem sido utilizada com sucesso na dose de 100 U/Kg de r-HuEPO/kg SC três vezes por semana (Grauer, 2009). É necessário o controlo do hematócrito de forma frequente para ajustar a dose e intervalo entre administrações (Polzin *et al.*, 2005). Este intervalo é aumentado quando o hematócrito ascende a 35% em felinos. Normalmente, uma dose de 75 – 100 U/kg uma ou duas vezes por semana é suficiente para a manutenção. Para além disso, a suplementação de ferro é necessária durante o tratamento devido à rápida iniciação da eritropoiese e da depleção marginal das reservas de ferro que ocorre em animais com DRC (Grauer, 2009).

Este tratamento, juntamente com o hematócrito crescente, geralmente aumenta o apetite, o ganho de peso, a força e melhora o bem-estar. No entanto, existe o risco de formação de



anticorpos em felinos tratados com r-HuEPO. A maioria dos estudos mostra que estes anticorpos se desenvolvem em aproximadamente 25% a 30% dos pacientes (Grauer, 2009). Estes anticorpos anti-r-HuEPO interferem na eritropoiese endógena, o que agrava a anemia (Polzin *et al.*, 2005).

Outros potenciais efeitos adversos incluem: convulsões, hipertensão arterial sistémica e deficiência em ferro. Devido a estes efeitos aconselha-se a seleccionar cuidadosamente os casos com maior probabilidade de beneficiar de um tratamento com r-HuEPO (Roudebush *et al.*, 2009), fazendo uma avaliação dos riscos e benefícios (Cowgill *et al.*, 1998). Geralmente, o hematócrito é usado para avaliar a gravidade da anemia. Gatos sintomáticos com hematócrito inferior a 20% são os melhores candidatos. As hemorragias gastrointestinais podem contribuir para a anemia em pacientes com DRC e devem ser investigadas antes de tomar a decisão de recorrer ao uso da r-HuEPO (Roudebush *et al.*, 2009).

A eficácia e segurança da terapia com eritropoetina recombinante felina foram avaliadas recentemente em gatos com anemia consequente da DRC ou da aplasia eritróide, induzida pela terapêutica com r-HuEPO. A maioria dos gatos demonstrou hiperplasia eritróide, reticulocitose, aumento do hematócrito e melhoria da qualidade de vida (aumento do apetite e energia) com o tratamento. Alguns felinos que inicialmente responderam a este tratamento, posteriormente desenvolveram anemia refractária a tratamentos adicionais. Uma outra hipótese disponível para a substituição hormonal da eritropoetina inclui a darbepoetina alfa, que consiste numa forma de r-HuEPO de longa acção. Comparativamente com a r-HuEPO a darbepoetina apresenta um tempo de semi-vida e um potencial superiores, que permitem a mesma eficácia clínica com menor número de administrações. No entanto, são necessários estudos clínicos que confirmem a segurança e eficácia da sua utilização em gatos com DRC (Roudebush *et al.*, 2009).

#### 9.2.4. Tratamento da hipertensão arterial sistémica

A terapêutica da hipertensão arterial sistémica é importante na doença renal, pois a hipertensão pode contribuir para a progressão da DRC e diminuir a qualidade de vida dos pacientes (Grauer & Atkins, 2007).

O início do tratamento para a hipertensão tem sido defendido em gatos com sinais clínicos compatíveis com lesões noutros órgãos provocadas pela hipertensão arterial, e/ou valores de pressão arterial sistólica persistentemente superiores a 160mmHg (Cortadellas, 2009b). No entanto, os benefícios renoprotectores da terapêutica anti-hipertensiva em gatos são largamente extrapolados a partir de observações em humanos e estudos experimentais noutros animais. Os potenciais benefícios da intervenção em pacientes sem sinais clínicos de hipertensão arterial incluem: a diminuição da progressão da doença renal, prolongando a

sobrevivência do paciente, e a redução da incidência de retinopatia hipertensiva e encefalopatia (Roudebush *et al.*, 2009).

Os agentes anti-hipertensivos que têm sido utilizados em felinos englobam: diuréticos (furosemida e espironolactona), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (como o enalapril e o benazepril), beta-bloqueadores (propranolol e atenolol) e bloqueadores dos canais de cálcio (como o diltiazem e a amlodipina) (Grauer & Atkins, 2007).

Actualmente os anti-hipertensivos de eleição em gatos são os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC's), que actuam por interferência no influxo de cálcio necessário para a contracção do músculo liso e contracção vascular. Estes não parecem agravar a doença renal em pacientes hipertensos e são considerados seguros em gatos. A amlodipina é um BCC e apresenta várias vantagens que tornam o seu uso amplamente recomendado nestes pacientes, como a administração diária única, efeito gradual e relativo baixo custo (Acierno & Labato, 2005). Seria de esperar com esta terapêutica o agravamento da hipertensão glomerular e da proteinúria devido à dilatação da arteríola aferente, mas não ocorre em felinos hipertensos provavelmente devido a uma diminuição profunda na pressão arterial que pode rondar os 50 mmHg (Syme, 2009). Pelo contrário, o controlo da pressão arterial com amlodipina em felinos hipertensos tem sido associado a uma redução significativa da proteinúria, que está relacionada com o aumento da sobrevivência destes pacientes (Roudebush *et al.*, 2009). A dose recomendada é de 0,1 a 0,25 mg/kg (Elliott & Brown, 2004). Se necessário, esta dose pode ser duplicada. Em gatos com DRC, a amlodipina normalmente reduz a pressão arterial sistólica cerca de 30 a 50 mmHg nos primeiros 1 a 2 meses de tratamento (Polzin, 2009c).

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) actuam por bloqueio da conversão da angiotensina I em angiotensina II, o que promove a vasodilatação, diminuição da libertação de aldosterona e consequente redução da reabsorção de sódio, o que contraria a expansão do volume intravascular levando à redução da pressão arterial. No entanto, os IECA's são menos eficazes no tratamento da hipertensão em felinos. Estudos têm demonstrado que a resposta real é demasiado baixa para serem utilizados como agentes anti-hipertensivos únicos em gatos (Acierno & Labato, 2005). Estes devem ser adicionados posteriormente à terapêutica se o agente anti-hipertensivo inicial não for suficiente para o controlo da pressão arterial (Grauer & Atkins, 2007). É possível que esta combinação confira um efeito renoprotector aditivo ou sinérgico, para além do controlo da pressão sanguínea (Grauer, 2009).

Durante a terapêutica com estes agentes, os pacientes com DRC devem ser controlados laboratorialmente, pois existe o risco de ocorrer ligeiro agravamento da azotémia (Acierno & Labato, 2005).

Estudos têm demonstrado que os IECA's são particularmente úteis na redução da pressão glomerular e da proteinúria devido aos seus efeitos renoprotectores em gatos com DRC

(Grauer, 2009). Adicionalmente, observou-se também um aumento do apetite em felinos que apresentam proteinúria inicial igual ou superior a 1 (Roudebush *et al.*, 2009). A terapêutica com benazepril pode ser utilizada em gatos na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg SID (Grauer, 2009). Tal como os IECA's, os beta-bloqueadores não são geralmente eficazes como agentes anti-hipertensivos únicos, mas tornam-se úteis como terapêutica adjuvante (Acierno & Labato, 2005).

Estudos recentes têm demonstrado que os fármacos que antagonizam a aldosterona podem proteger o coração, cérebro e rins dos efeitos nefastos da hipertensão. A inibição da aldosterona não só resulta numa diminuição ligeira da pressão arterial, como também pode diminuir a hipertensão induzida pela fibrose nestes órgãos. No entanto, são necessários mais estudos, mas pensa-se que pacientes hipertensos com doença renal possam beneficiar do uso de espironolactona como terapêutica adjuvante (Acierno & Labato, 2005).

A monitorização dos pacientes tratados com anti-hipertensivos deve ser realizada ao fim de 7 a 14 dias após a instituição da terapêutica. Em casos severos, com evidência de lesão de órgãos-alvo provocada pela hipertensão, a hospitalização pode ser necessária para um controlo diário da pressão arterial. Após estabilização, a monitorização deverá ser realizada a cada 6 – 8 semanas (Elliott & Brown, 2004).

#### 9.2.5. Tratamento do hiperparatiroidismo renal secundário

Se o tratamento nutricional é insuficiente para atingir valores de fósforo considerados normais, os quelantes intestinais de fósforo podem ser úteis (Roudebush *et al.*, 2009). Estes são administrados por via oral juntamente com o alimento, combinam-se com o fósforo da dieta a nível intestinal, produzindo compostos insolúveis não absorvíveis. Existem várias opções disponíveis no mercado como os sais de alumínio (hidróxido de alumínio, carbonato de alumínio) e os sais de cálcio (carbonato de cálcio, acetato de cálcio) (Kidder & Chew, 2009).

Os sais de alumínio são utilizados na dose inicial de 30 mg/kg TID ou 45 mg/kg BID. Em humanos com DRC a utilização destes quelantes foi associada a sinais de toxicidade, como osteomalácia e outras alterações ósseas, anemia microcítica e encefalopatia. Como resultado estes têm sido removidos do mercado. Em animais as preocupações sobre a acumulação de alumínio e a segurança a longo prazo merecem mais estudos. Apesar de tudo são considerados muito eficazes e baratos (Kidder & Chew, 2009).

Os sais de cálcio são utilizados nas mesmas doses dos anteriores, mas são menos eficazes, sendo necessárias doses elevadas de cálcio para produzir o efeito desejado (Kidder & Chew, 2009). Assim, quando estes quelantes são utilizados, é importante verificar os níveis de cálcio (cálcio total e ionizado), pois podem favorecer o desenvolvimento de

hipercalcémia, especialmente se o paciente está também a ser medicado com calcitriol (Cortadellas, 2009a).

Actualmente existem outros quelantes comercializados para uso veterinário como o composto de carbonato de cálcio e *chitosano* (Ipakitine®). Existe no entanto a preocupação quanto ao desenvolvimento de hipercalcémia em gatos com DRC medicados com carbonato de cálcio (Kidder & Chew, 2009).

Recentemente foi desenvolvido um novo quelante intestinal de fósforo, o carbonato de lantânio octa-hidratado (Renalzin®) (Cortadellas, 2009a) que não contém alumínio nem cálcio. As doses diárias iniciais aconselhadas em gatos, por extrapolação dos humanos, devem ser de 12,5 – 25 mg/kg. No entanto, muitas vezes são necessárias doses de 35 – 50 mg/kg/dia (Kidder & Chew, 2009). Este é considerado mais palatável nos felinos, em relação aos restantes quelantes existentes no mercado (Elliott, 2009b). Este factor é importante, pois alguns quelantes podem não ser bem tolerados pelos gatos, comprometendo a ingestão de alimentos (Roudebush *et al.*, 2009).

As alterações dietéticas e os quelantes intestinais de fósforo são intervenções essenciais para o controlo do fósforo mas podem não ser suficientes para o controlo dos valores de PTH. Outros tratamentos como o calcitriol podem ser indicados nestes casos (Kidder & Chew, 2009). No entanto, os estudos realizados não são ainda suficientes para confirmar se existem ou não benefícios clínicos na utilização do calcitriol em gatos com DRC (Roudebush *et al.*, 2009). O desenvolvimento de inibidores dos receptores sensíveis ao cálcio na glândula paratiróide e/ou miméticos da via fosfatona (FGF-23) são potencialmente o futuro do tratamento do hiperparatiroidismo (Elliott, 2009b).

Além das medições seriadas de fósforo sérico, as dosagens seriadas de PTH e de cálcio ionizado podem ser consideradas um *gold standard* para a avaliação da resposta a esta terapêutica (Kidder & Chew, 2009).

#### 9.2.6. Tratamento da acidose metabólica

A acidose metabólica é uma complicação frequente em gatos com DRC. A terapia alcalinizante é recomendada para pacientes com acidose moderada a severa associada a esta doença (Roudebush *et al.*, 2009). A resposta hiperventilatória esperada à acidose metabólica é reduzida em gatos, e estes não possuem a capacidade de aumentar a amoniogénese renal de forma mais eficiente. Assim, os felinos com DRC apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de acidose metabólica. Além disso, muitos alimentos comerciais para estes animais são acidificantes (DiBartola, 2009), devido ao tipo de proteínas disponibilizadas pela dieta. Dietas ricas em proteína de origem animal são acidificantes enquanto as dietas com proteína vegetal são alcalinizantes, pois são pobres em aminoácidos sulfurados e ricas em sais minerais como o potássio e o magnésio, que

promovem a alcalinidade. Como os gatos são essencialmente carnívoros e as proteínas de origem vegetal têm um valor biológico mais baixo, o seu alimento é frequentemente acidificante (Schenck & Chew, 2010).

Para a correcção da acidose pode utilizar-se bicarbonato de sódio, gluconato ou citrato de potássio (DiBartola, 2009). A escolha do agente de alcalinização depende de vários parâmetros: a sua palatabilidade ao ser adicionado à dieta, a presença de hipertensão arterial (caso em que os suplementos que contêm sódio estarão contra-indicados), hipocalémia (os sais de potássio são recomendados) ou hiperfosfatémia (sais de cálcio como o carbonato de cálcio, podem ser prescritos devido à sua capacidade de ligação ao fósforo da dieta, desde que não exista o risco de hipercalcémia). Geralmente, uma dose de 1 – 3 mmol de base/kg/dia é suficiente para o controlo da acidose. A resposta do animal ao tratamento pode ser monitorizada através da medição repetida da concentração plasmática de bicarbonato (Elliott & Elliott, 2008). Actualmente, as rações renais foram reforçadas no sentido de reverter e evitar a acidose metabólica, tornando esta terapêutica alcalinizante oral frequentemente desnecessária (Cortadellas, 2009b).

#### 9.2.7. Diálise

Em Medicina Humana a hemodiálise é o meio mais comum e importante de substituir ou suplementar a função excretora dos rins. Este método tem sido utilizado com sucesso no tratamento dos sinais clínicos de urémia em felinos. Embora a hemodiálise seja primariamente indicada no tratamento da falha renal aguda, potencialmente reversível, podem existir pacientes com DRC nos quais esta técnica possa ser considerada um método auxiliar apropriado (Roudebush *et al.*, 2009). Esta, quando indicada em pacientes com DRC, tem como objectivo reduzir a azotémia existente o máximo possível em cada sessão. O plano ainda não está bem definido nestes animais, mas a hemodiálise a cada 2 – 3 dias pode aumentar a função renal residual. A hemodiálise pode também ser considerada uma ponte para o transplante renal, com o objectivo de controlar a urémia e as alterações metabólicas que contribuem para o aumento dos riscos da anestesia e da cirurgia. Assim, esta técnica aumenta o número de animais com os requisitos necessários para a realização do transplante (Cowgill & Francey, 2006).

A hemodiálise parece ser mais benéfica quando a concentração sérica de ureia excede os 90 mg/dl e a concentração sérica de creatinina excede os 8 mg/dl. Contudo, a hemodiálise não está aconselhada para tratamentos prolongados em felinos com DRC, até que sejam realizados estudos que confirmem a sua eficácia terapêutica, incluindo o seu efeito sobre a qualidade de vida tanto do paciente como do proprietário (Roudebush *et al.*, 2009).

Estudos preliminares realizados noutras espécies forneceram base experimental para o conceito de *diálise entérica*, que consiste na utilização do tracto gastrointestinal como meio

de excreção de resíduos normalmente eliminados pelos rins. Na doença renal, a capacidade de filtração e eliminação dos resíduos está prejudicada, levando à acumulação de toxinas urêmicas no sangue e correspondente elevação destas toxinas no intestino. A fim de eliminar estas substâncias são utilizados probióticos que pretendem aumentar a sua excreção gastrointestinal. Esta técnica pode ser usada em conjunto com a hemodiálise ou com outras terapias em pacientes com DRC (Roudebush *et al.*, 2009). O Azodyl® é um probiótico que contém bactérias benéficas que têm como alvo a metabolização de toxinas urêmicas presentes no intestino, mantendo o gradiente de concentração e dando continuidade ao processo, o que leva à redução de forma eficaz dos solutos urêmicos presentes em excesso no sangue (Vétoquinol, 2009). Contudo, não foram ainda realizadas experiências controladas relativas ao uso destes probióticos no tratamento da azotémia e DRC em felinos (Roudebush *et al.*, 2009).

#### 9.2.8. Transplante renal

O aloenxerto renal tem vindo a tornar-se uma opção terapêutica viável para gatos com DRC. A imunodepressão a longo prazo combinada com corticoterapia oral e ciclosporina tem demonstrado sucesso em gatos, no entanto, requer monitorização regular. Complicações graves ou mesmo a morte podem ocorrer em gatos sujeitos a transplante renal. Os critérios de selecção dos receptores de transplante felino incluem: (1) descompensação precoce da DRC para a qual o tratamento se torna ineficaz, (2) perda de peso não superior a 20% do peso corporal saudável, (3) sem história recente de infecção do tracto urinário, (4) ausência de outras condições médicas graves, (5) sem evidência de disfunção cardíaca, e (6) testes negativos para infecções sistémicas virais crónicas. Outros critérios de avaliação incluem o compromisso emocional e financeiro por parte do proprietário para os cuidados imediatos e a longo prazo dos seus animais, bem como o acesso a um Médico Veterinário familiarizado com o tratamento das potenciais complicações destes pacientes. Actualmente existem ainda poucas evidências a favor ou contra a utilização do transplante renal como alternativa ao tratamento médico de felinos com DRC. São necessários estudos que comparem os benefícios clínicos da terapêutica médica e do transplante renal. Os custos elevados, as complicações técnicas, a inconveniência e a disponibilidade limitada continuam a impedir o uso habitual do transplante renal nestes pacientes (Roudebush *et al.*, 2009).

#### 9.3. Recomendações terapêuticas da IRIS de acordo com o estadio da DRC

A terapêutica instituída em animais com DRC deve ser planeada e adaptada a cada paciente. A IRIS propõe recomendações terapêuticas úteis que podem ser utilizadas como ponto de partida para a maioria dos animais em cada fase da doença, descritas na tabela 3.

A monitorização destes pacientes é o ideal e o tratamento também deve ser adaptado de acordo com a resposta do animal à terapêutica. Alguns dos tratamentos propostos não são autorizados para uso em gatos e as doses recomendadas são, portanto, empíricas. O Médico Veterinário deve, por isso, realizar uma avaliação risco/benefício para cada paciente, antes da administração de qualquer medicação (IRIS, 2009b).

Tabela 3: Recomendações terapêuticas realizadas pela IRIS para felinos, de acordo com o estadio da DRC (adaptado de Cortadellas, 2009b & IRIS, 2009b).

<b>Estadio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper todos os fármacos potencialmente nefrotóxicos</li> </ul>
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar e tratar alterações pré ou pós-renais existentes</li> <li>• Afastar quaisquer condições tratáveis como pielonefrite ou nefrolitíase</li> <li>• Corrigir desidratação com fluidos IV ou SC e água fresca <i>ad libitum</i></li> <li>• Corrigir hipertensão arterial para valores &lt;160 mmHg quando existe evidência de lesões ou pressão sistólica persistente ≥ 160 mmHg</li> <li>• Monitorizar e controlar proteinúria quando rácio UPC &gt;2,0</li> </ul>
<b>Estadio</b>	• Todos os itens acima listados para o estadio I e o seguinte:
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da proteinúria quando rácio UPC &gt;0,4 em gatos azotémicos</li> <li>• Controlo da hiperfosfatémia (manter níveis entre 2,7 e 4,5 mg/dl) com redução do teor de fósforo na dieta e, se necessário quelantes intestinais de fósforo</li> <li>• Controlo da acidose metabólica (bicarbonato/CO<sub>2</sub> total &lt;16mmol/l) para manter valores de bicarbonato sanguíneo/CO<sub>2</sub> total entre 18 e 24 mmol/l</li> <li>• Controlo da hipocalémia, se presente, com gluconato de potássio (1 – 2 mmol/kg/dia)</li> </ul>
<b>Estadio</b>	• Todos os itens acima listados para os estadios I e II e o seguinte:
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da hiperfosfatémia (manter valores &lt;5,0mg/dl)</li> <li>• Controlo da anemia se Ht &lt;20%</li> <li>• Controlo de vómitos/anorexia/náuseas</li> <li>• Líquidos por via parenteral</li> </ul>
<b>Estadio</b>	• Todos os itens acima listados para os estadios I, II e III e o seguinte:
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da hiperfosfatémia (manter níveis &lt;6,0 mg/dl)</li> <li>• Ponderar colocação de tubo de alimentação para impedir desnutrição</li> <li>• Considerar diálise e/ou transplante renal</li> </ul>

Deve ter-se em conta que a redução da pressão arterial é um objectivo a longo prazo na gestão dos pacientes com DRC, e deve ser gradual e sustentada, de forma a evitar a hipotensão provocada por uma diminuição súbita ou grave da pressão arterial (IRIS, 2009b).

Nos estadios III e IV da DRC os fármacos que dependem predominantemente da função renal para a sua eliminação do organismo devem ser utilizados como o máximo de precaução. Pode ser necessário ajustar a dose destes medicamentos (dependendo dos seus índices terapêuticos) para evitar a sua acumulação (IRIS, 2009b).

Nos animais instáveis desidratados no estadio IV não está aconselhada a administração de IECA/BCC no tratamento da hipertensão/proteinúria, pois a TFG pode cair vertiginosamente (IRIS, 2009b).

## 10. Monitorização

A resposta ao tratamento deve ser monitorizada regularmente para que este possa ser individualizado segundo as necessidades específicas do paciente. A evolução do animal é avaliada por comparação com os dados obtidos antes de iniciar o tratamento ou depois de corrigir uma crise urémica. Esta avaliação deve repetir-se a cada 2 ou 4 semanas até que se possa definir a resposta inicial ao tratamento. No entanto, esta frequência pode variar dependendo da gravidade da disfunção renal, das complicações presentes e da resposta à terapêutica. Os pacientes tratados com eritropoetina ou calcitriol devem ser monitorizados frequentemente durante toda a vida. Uma vez estabelecida a resposta inicial, os gatos com DRC nos estadios I e II podem necessitar de avaliações a cada 6 a 12 meses. No entanto, os animais com proteinúria significativa podem necessitar de avaliações muito mais frequentes, dependendo da evolução da doença. Os felinos nos estadios III e IV da DRC devem ser reavaliados a cada 2 a 4 meses, dependendo da estabilidade da função renal (Polzin *et al.*, 2005). Um painel bioquímico geral e hemograma devem ser realizados anualmente em todos os pacientes (Brown, 1998).

## 11. Prognóstico

Nos estadios II e III da DRC, os gatos podem sobreviver 1 a 3 anos, enquanto cães em estadio III geralmente sobrevivem 6 a 12 meses. O prognóstico é influenciado por diversos factores, como a qualidade dos cuidados médicos proporcionados e o grau de envolvimento do proprietário. Uma extensa avaliação do animal é a melhor forma de estabelecer um prognóstico mais exacto (Polzin *et al.*, 2005).

O prognóstico classifica-se segundo a probabilidade de sobrevivência imediata, denominada prognóstico a curto prazo, e a sobrevivência nos meses a anos seguintes, o prognóstico a longo prazo. Um prognóstico reservado indica que as possibilidades de recuperação não são previsíveis. Os prognósticos favorável, bom ou excelente indicam diferentes graus de recuperação provável, enquanto os prognósticos mau ou grave indicam que a recuperação é



improvável. Na DRC a perda de função renal é irreversível, logo a recuperação nestes casos refere-se a melhorias das alterações bioquímicas e dos sinais clínicos (Polzin *et al.*, 2005).

Os factores mais importantes no estabelecimento dum prognóstico em animais com DRC compreendem: (1) o tipo de doença renal primária, (2) a gravidade e a duração dos sinais clínicos e complicações da urémia, (3) a probabilidade de melhoria da função renal (reversibilidade, principalmente das afecções pré-renais, pós-renais e renais adquiridas), (4) a gravidade da destruição funcional renal, (5) a velocidade de evolução da doença com ou sem tratamento, e (6) a idade do paciente (Polzin *et al.*, 2005).

A gravidade dos sinais urémicos geralmente é um factor preditivo relativamente bom do prognóstico a curto prazo. Os animais com DRC estável sem sinais clínicos de urémia geralmente têm um bom prognóstico a curto prazo. Já os gatos com sinais clínicos graves de urémia apresentam um prognóstico reservado a mau. No entanto, é melhor determinar se a função renal e os sinais clínicos podem melhorar com o tratamento, antes de estabelecer o prognóstico a curto prazo. Se o tratamento produz melhorias, este prognóstico pode passar de reservado a bom (Polzin *et al.*, 2005).

A gravidade das alterações renais determinada pela concentração sérica de creatinina, ou mediante a TFG, proporciona uma forma menos exacta de avaliar o prognóstico a curto prazo do que o estado clínico do paciente. Contudo, este não deve estabelecer-se com base num único factor. Também uma determinação única da função renal não é fiável

A avaliação da gravidade das lesões renais é mais útil na determinação do prognóstico a longo prazo. Geralmente, a disfunção renal grave associa-se a uma sobrevivência a longo prazo mais curta e, frequentemente, a uma qualidade de vida inferior. Estes dados baseiam-se num estudo recente realizado em felinos com DRC. Nos gatos sem sinais clínicos aparentes e com uma concentração sérica de creatinina de 2,6 mg/dl verificou-se uma sobrevivência média de 397 dias. Nos animais com sinais clínicos atribuídos à DRC e uma concentração sérica de creatinina de 5,6 mg/dl, a sobrevivência média foi de 313 dias. Os gatos urémicos com concentração sérica de creatinina média de 10,3 mg/dl sobreviveram menos de 3 dias (Polzin *et al.*, 2005).

A anemia é um achado hematológico que pode ser de valor prognóstico. Num estudo retrospectivo, um terço dos casos estáveis de DRC estavam anémicos no momento do diagnóstico inicial e apresentaram menor tempo de sobrevivência comparativamente aos pacientes sem anemia (Elliott, 2000).

Em humanos e em cães está provado que é importante ter em conta os valores de pressão arterial e proteinúria para a determinação do prognóstico, pois são ambos factores de progressão da lesão renal, mas em felinos com DRC são ainda necessários mais estudos (Polzin *et al.*, 2005).

## **PARTE II – Estudo: Estadiamento e Sub-estadiamento da DRC**

### **1. Objectivos**

Este estudo teve como principal objectivo a aplicação dos conhecimentos adquiridos acerca do sistema de estadiamento e sub-estadiamento de felinos com DRC, proposto pela IRIS. Foi também possível a caracterização da amostra de gatos diagnosticados com DRC, de acordo com o sexo, idade, raça, estado reprodutivo, história, sinais/sintomas, análises sanguíneas, exames imagiológicos, causa da DRC e sobrevivência.

### **2. Material e métodos**

O presente estudo foi desenvolvido durante o estágio curricular realizado no Hospital Veterinário Montenegro. Neste foram incluídos os felinos diagnosticados com DRC apresentados à consulta ou internados de Janeiro de 2009 a Março de 2010. Como não foi possível acompanhar pessoalmente todos os casos, os seus respectivos dados foram recolhidos através de pesquisa nas fichas clínicas de todos os animais apresentados no HVM, armazenadas num sistema de gestão de base de dados que utiliza o software Winvet®. Este contém toda a informação relativa aos animais atendidos, desde fichas de consulta a resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados. A análise exaustiva das fichas clínicas e dos exames complementares pretendeu recolher todas as informações consideradas relevantes para este estudo, de modo a seleccionar os animais. Os gatos foram incluídos no estudo de acordo com determinados pré-requisitos: (1) inadequada capacidade de concentração urinária demonstrada por DUE inferior a 1035, na ausência de causa extra-renal identificável, (2) azotémia persistente demonstrada pela elevação da concentração plasmática de creatinina acima do limite máximo de referência ( $>1,8$  mg/dl) em amostras seriadas, e (3) história pregressa/anamnese, sintomas e sinais clínicos compatíveis com DRC. Os 25 felinos envolvidos neste estudo foram caracterizados quanto ao sexo, idade, raça, estado reprodutivo, história, sinais/sintomas, análises sanguíneas, exames imagiológicos, causas e estadio da doença renal de acordo com o proposto pela IRIS. Todos estes animais foram submetidos a análises sanguíneas, nomeadamente medição da creatinina e BUN plasmáticos, hematócrito e proteínas totais. Em alguns casos foi possível realizar hemograma completo e determinar a concentração sérica de fósforo. Em 6 destes gatos foi realizado o sub-estadiamento da DRC com base na proteinúria e na pressão arterial. O estadiamento e sub-estadiamento foram efectuados apenas em felinos com DRC relativamente estável e bem hidratados. No caso do estadiamento, realizaram-se, no mínimo, duas medições da concentração plasmáticas de creatinina, com intervalo, de pelo menos, duas semanas. O sub-estadiamento de acordo

com a proteinúria foi baseado nos resultados do teste rápido de bioquímica urinária e do rácio UPC. O sub-estadiamento baseado na determinação da pressão arterial foi realizado através, de pelo menos, três medições da pressão arterial sistólica efectuadas no mesmo dia ou, sempre que possível, em dias separados, utilizando o método indirecto *Doppler*.

Todos os exames complementares foram realizados no HVM, à excepção da determinação da concentração sérica de fósforo, do rácio UPC, da citologia renal por PAAF e da urocultura, que foram efectuados no Laboratório CEDIVET (Centro Diagnóstico Veterinário). Para a realização das análises sanguíneas foi feita a colheita de sangue por venopunção central (veia jugular), para tubos heparina lítio, secos, de EDTA ou tubos capilares de microhematócrito. Os tubos heparina foram utilizados para a realização das análises bioquímicas, os tubos contendo EDTA para o perfil hematológico, os tubos de microhematócrito para a determinação do hematócrito e proteínas totais (por refractometria) e os tubos secos para as análises de sangue realizadas no laboratório exterior. A urianálise foi realizada através de amostras de urina colhidas por cistocentese, pois é um procedimento relativamente simples, bem tolerado pelos gatos no geral, e previne a contaminação da amostra no tracto urinário inferior. A análise urinária consistiu no exame físico da urina com determinação da DUE por refractometria, no exame químico através de teste rápido de bioquímica urinária, e no exame microscópico do sedimento, se presente. A urocultura foi ainda realizada nos casos em que se verificou suspeita de infecção bacteriana do tracto urinário.

Sempre que necessário e possível, os pacientes foram medicados com fluidoterapia EV ou SC, anti-eméticos (metoclopramida SC), antagonistas do receptores  $H_2$  da histamina (ranitidina SC ou famotidina PO) e dieta renal com baixo teor proteico (Hill's k/d® ou Royal Canin Renal®).

A análise de todos estes dados foi realizada através de métodos de estatística descritiva (média, moda, mediana, desvio padrão, máximo, mínimo, frequência absoluta, frequência relativa, Coeficiente de Correlação de Pearson), utilizando o programa informático Microsoft® Office Excel 2007.

### 3. Resultados

#### 3.1. Caracterização da amostra populacional em estudo

De todos os 25 felinos em estudo, foram recolhidos os seguintes dados: sexo, idade, raça (tabela 4) e estado reprodutivo.

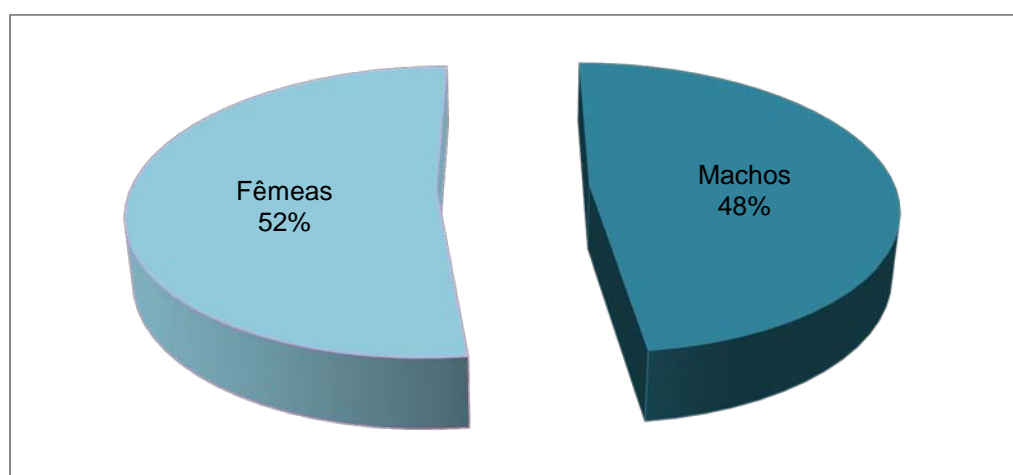
Tabela 4: Caracterização da amostra de felinos em estudo, quanto ao sexo, idade (em anos) e raça.

Felino	Sexo	Idade	Raça
1	M	11	EC
2	M	13	EC
3	F	14	S
4	F	14	EC
5	M	8	P
6	F	12	EC
7	F	9	EC
8	M	15	S
9	F	7	EC
10	F	14	EC
11	M	6	EC
12	F	7	EC
13	F	9	EC
14	F	8	EC
15	M	8	EC
16	F	17	EC
17	M	3	EC
18	F	5	EC
19	M	7	EC
20	F	13	EC
21	M	16	EC
22	M	8	EC
23	F	11	EC
24	M	13	EC
25	M	8	P

Legenda: M – macho; F – fêmea; EC – Europeu Comum; S – Siamês; P – Persa.

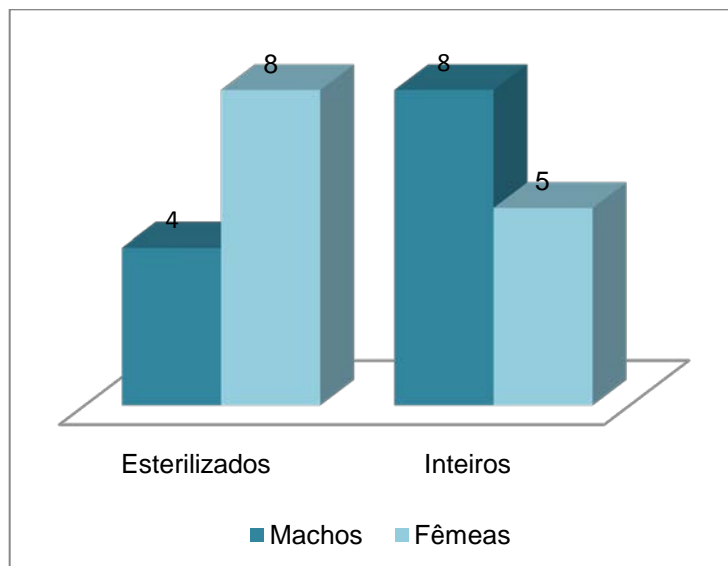
Na amostra de gatos em estudo 48% (12/25) são machos e 52% (13/25) são fêmeas (gráfico 1).

Gráfico 1: Distribuição da amostra por sexo (frequência relativa).



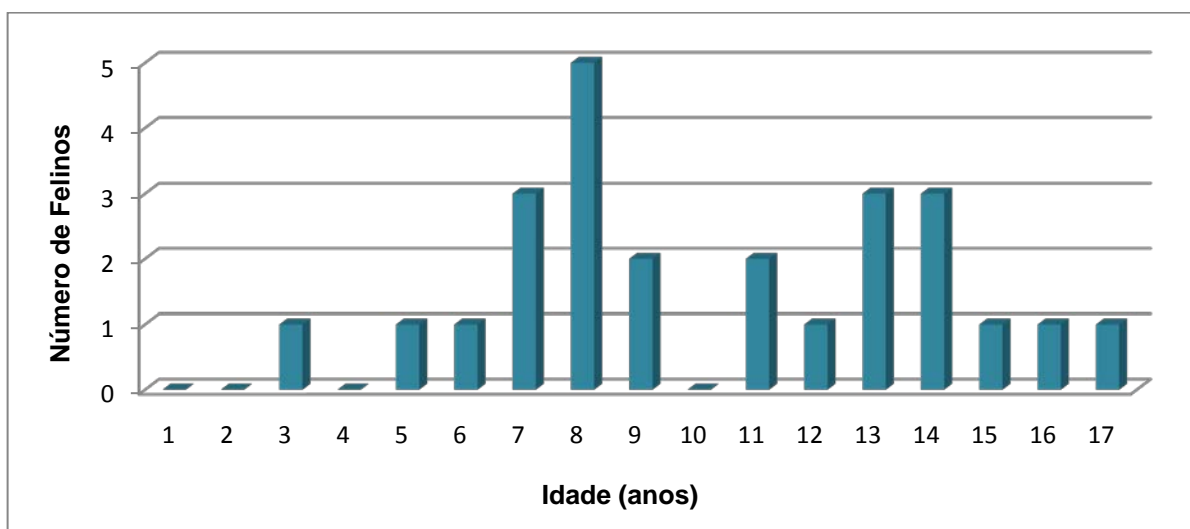
Em relação ao estado reprodutivo, verificou-se que 48% (12/25) dos felinos são esterilizados, dos quais 3 são fêmeas (8/12), e 52% (13 /25) são animais inteiros, principalmente machos (8/13) (gráfico 2).

Gráfico 2: Distribuição dos animais por sexo e estado reprodutivo (frequência absoluta).



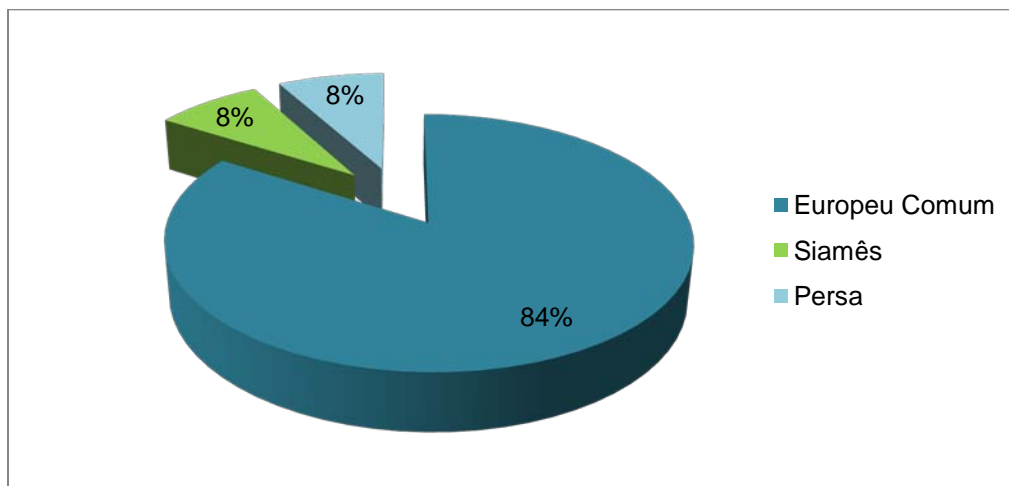
As idades estão compreendidas entre os 3 e os 17 anos, sendo a média de  $10,2 \pm 3,7$  anos, a mediana de 9 anos e a moda de 8 anos, verificada em 20% (5/25) dos felinos em estudo (gráfico 3). A média de idades é ligeiramente diferente entre sexos. Nas fêmeas a média situa-se nos  $10,8 \pm 3,6$  anos, com uma mediana de 11 anos e moda de 14 anos. Quanto aos machos apresentam uma média de  $9,7 \pm 3,9$  anos, com mediana e moda de 8 anos. Verificou-se ainda que 52% (13/25) dos felinos tinham idade inferior a 10 anos, 40% (10/25) entre os 10 e os 15 anos e apenas 8% (2/25) apresentavam idade superior a 15 anos.

Gráfico 3: Distribuição de idades dos felinos em estudo (em anos) (frequência absoluta).



A raça mais frequente é a Europeu Comum, que apresenta uma frequência relativa de 84% (21/25), 8% (2/25) dos gatos são de raça Siamesa e os restantes 8% (2/25) de raça Persa (gráfico 4).

Gráfico 4: Distribuição dos felinos da amostra por raças (frequência relativa).



### 3.2. História pregressa e exame físico

Quanto aos sinais clínicos destes animais aquando da apresentação, os mais frequentemente descritos pelos proprietários foram: a anorexia parcial ou total (76%), a perda de peso (60%), a letargia (44%), a PU/PD (40%) e o vômito (20%). Mais raramente surgiram alterações na pelagem (8%) e diarreia com sangue (4%). A nível do exame físico foi frequente a observação de perda de peso com má condição corporal (80%), sinais de desidratação (56%) e palidez das mucosas (32%). Também se verificou hálito azotémico (8%), hipotermia (4%) e gengivite (4%) em menor escala.

### 3.3. Análises sanguíneas

De acordo com os valores de referência considerados para a concentração plasmática de creatinina e BUN, 100% dos animais apresentavam azotémia com elevação de ambos os parâmetros. Quanto ao hematócrito os valores variaram entre 12,0 e 38,0%, verificando-se a presença de anemia em 48% (12/25) dos felinos em estudo, com valores entre 12,0 e 23,3%. Apenas 8% (2/25) dos felinos apresentavam valores ligeiramente elevados de proteínas totais (8,6 mg/dl), enquanto os restantes 92% (23/25) tinham valores dentro dos limites de referência (tabela 5). Para além destas análises foi ainda realizado hemograma completo em 11 dos felinos (44%). A leucocitose com neutrofilia foi observada em 45,4% (5/11) dos animais. Em 36,4% (4/11) dos casos observou-se uma diminuição dos valores de

hematócrito, hemoglobina, número de eritrócitos e HCM, com valores de CHCM e VCM dentro dos valores de referência. Em 36,4% (4/11) dos casos o hemograma estava normal.

Tabela 5: Resultados das determinações de creatinina, BUN, hematócrito e proteínas totais dos 25 felinos em estudo.

<b>Felino</b>	<b>Creatinina* (mg/dl)</b>	<b>BUN* (mg/dl)</b>	<b>Ht* (%)</b>	<b>PT* (mg/dl)</b>
1	<u>2,1</u>	<u>38,2</u>	<u>20,4</u>	7,0
2	<u>3,1</u>	<u>35,4</u>	<u>14,0</u>	6,2
3	<u>5,1</u>	<u>86,6</u>	<u>12,0</u>	6,8
4	<u>2,6</u>	<u>59,5</u>	<u>20,7</u>	6,0
5	<u>3,0</u>	<u>63,5</u>	<u>16,9</u>	<u>8,6</u>
6	<u>4,1</u>	<u>83,2</u>	26,0	6,2
7	<u>2,3</u>	<u>68,6</u>	<u>23,3</u>	5,0
8	<u>3,0</u>	<u>40,5</u>	<u>19,0</u>	7,4
9	<u>1,9</u>	<u>31,5</u>	31,0	7,6
10	<u>2,1</u>	<u>49,2</u>	28,0	6,4
11	<u>3,3</u>	<u>48,0</u>	38,0	6,0
12	<u>3,6</u>	<u>111,0</u>	28,0	7,8
13	<u>6,3</u>	<u>259,0</u>	<u>22,0</u>	8,2
14	<u>2,5</u>	<u>48,7</u>	33,0	5,8
15	<u>5,5</u>	<u>89,6</u>	<u>21,3</u>	7,6
16	<u>3,6</u>	<u>48,5</u>	<u>23,0</u>	6,6
17	<u>5,7</u>	<u>265</u>	<u>17,1</u>	8,0
18	<u>3,3</u>	<u>100,2</u>	26,0	5,8
19	<u>3,9</u>	<u>99,0</u>	28,0	6,8
20	<u>1,9</u>	<u>34,7</u>	31,0	6,4
21	<u>2,1</u>	<u>30,9</u>	34,0	8,4
22	<u>2,0</u>	<u>45,5</u>	31,0	5,8
23	<u>2,7</u>	<u>93,3</u>	36,0	<u>8,6</u>
24	<u>4,7</u>	<u>108,3</u>	<u>20,3</u>	7,6
25	<u>1,9</u>	<u>33,8</u>	32,0	6,0

\*Valores de referência da creatinina: 0,8 – 1,8 mg/dl; BUN: 9,0 – 30,0 mg/dl; hematócrito (Ht): 24,0 – 45,0%; proteínas plasmáticas totais (PT): 5,8 – 8,4 mg/dl.

A concentração sérica de fósforo foi determinada em 6 dos 25 (24%) felinos em estudo, dos quais apenas 1 gato (16,6%) apresentava hiperfosfatemia (tabela 6).

Tabela 6: Resultados da determinação sérica de fósforo em 6 felinos com DRC.

Parâmetro	Felino 6	Felino 9	Felino 14	Felino 18	Felino 19	Felino 24
<b>Fósforo</b> <b>(2,5 – 6,0 mg/dl)</b>	5,0	4,8	5,0	<u>7,8</u>	4,9	5,2

### 3.4. Exames imagiológicos

Dos 25 felinos em estudo foi possível ter acesso aos relatórios ecográficos de 10 gatos. A atrofia renal uni ou bilateral e alterações da ecogenicidade com perda de definição cortico-medular foram as alterações mais observadas nos gatos com DRC. Em 80% (8/10) destes verificaram-se alterações em ambos os rins, em 30% (3/10) existia atrofia unilateral, em 20% (2/10) alterações em apenas um dos rins, em 20% (2/10) foram observados quistos renais, em 10% (1/10) renomegália bilateral, hidronefrose ou a presença de massa a nível renal (tabela 7).

Tabela 7: Alterações ecográficas observadas em 10 dos felinos em estudo.

Felino	Alterações ecográficas
<b>4</b>	Renomegália bilateral com contornos lobados
<b>6</b>	Rim direito de tamanho significativamente inferior ao rim esquerdo, alterações da ecotextura de ambos os rins (figura 4)
<b>7</b>	Atrofia do rim esquerdo e alterações significativas no rim direito com perda de definição cortico-medular
<b>9</b>	Rim esquerdo com hidronefrose, rim direito aparentemente normal
<b>14</b>	Rim esquerdo apenas como quisto preenchido por líquido, rim direito de tamanho normal e morfologia aparentemente normal (figura 5)
<b>15</b>	Atrofia renal bilateral, sem definição cortico-medular e com um quisto em cada um dos rins
<b>17</b>	Atrofia renal bilateral, rins hiperecogénicos e sem definição cortico-medular
<b>18</b>	Alterações cortico-medulares e presença de massa renal e mesentérica
<b>19</b>	Grande atrofia e deformação renal
<b>24</b>	Rins disformes com presença de líquido sub-capsular



Figura 4: Imagem ecográfica de ambos os rins do Felino 6 (Original HVM).

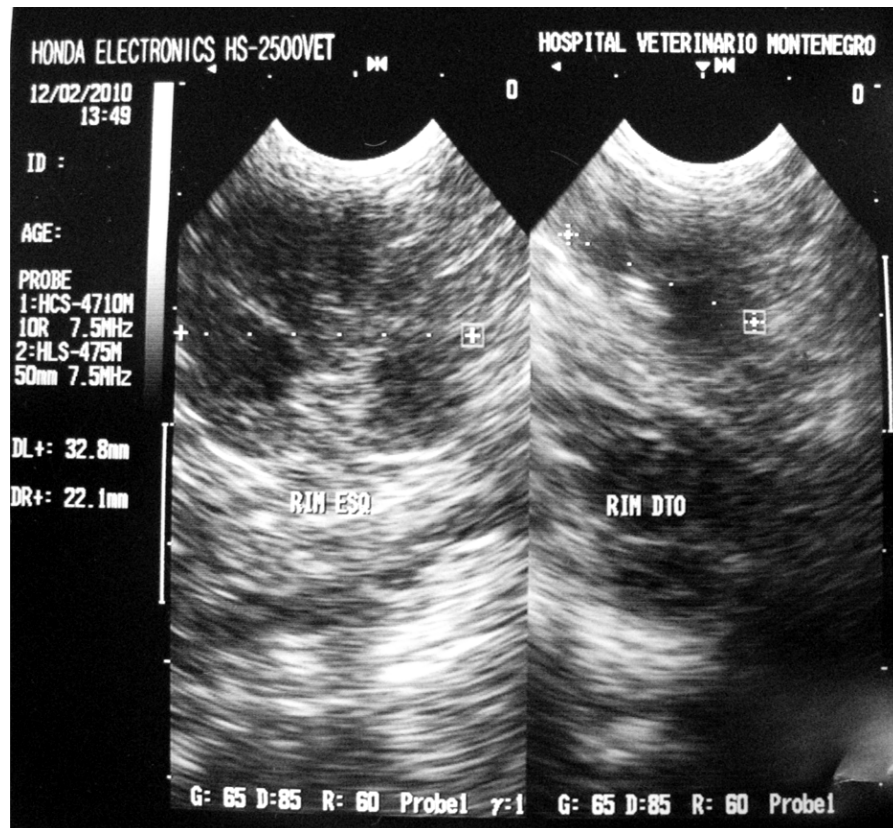
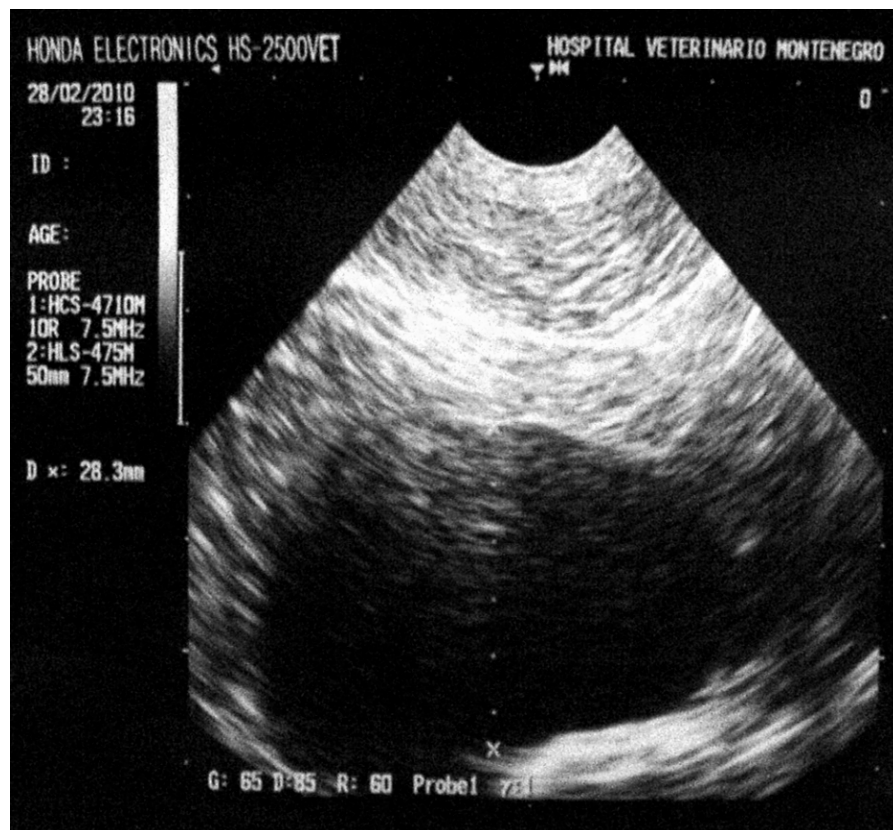


Figura 5: Imagem ecográfica do rim esquerdo do Felino 14 (Original HVM).



### 3.5. Etiologia

Em 80% (20/25) dos gatos em estudo, não foi possível chegar à causa primária da DRC, sendo esta considerada idiopática. Nos restantes 20% (5/25) a causa da doença renal foi identificada. As causas apresentadas foram: a presença de quistos no parênquima renal (8%), hidronefrose (4%), linfoma renal (4%) (tabela 8) e pielonefrite crónica (4%). Para além destes, 20% (5/25) dos felinos apresentavam imunologia positiva para FIV e 4% (1/25) eram também FeLV positivo.

Tabela 8: Relatório da citologia renal realizada ao Felino 18 diagnosticado com linfoma renal.

---

#### Relatório citológico

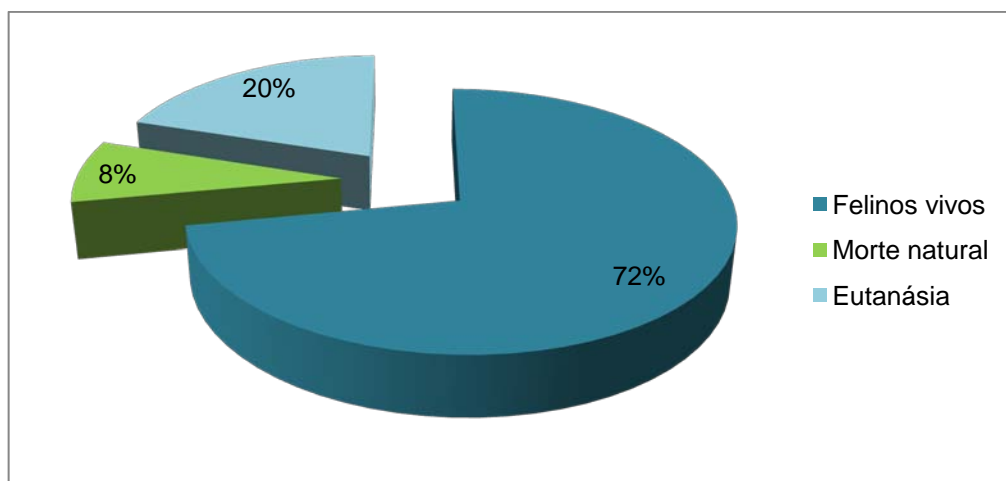
Avaliada lâmina com abundante material citológico, com perfeita preservação. Fundo revestido por moderado conteúdo hemático e alguns neutrófilos não degenerados. Bastantes corpos linfoglandulares. População celular constituída na sua quase totalidade por células da linha linfóide, tamanho notoriamente aumentado, citoplasma escasso e de basofilia moderada (por vezes com discreta vacuolização) e núcleos grandes, de cromatina moderadamente desagregada e com nucléolos bem demarcados (normalmente um a dois, por vezes múltiplos). Anisocitose e anisocariose moderada a marcada. Escassas células do epitélio renal. Os dados reportados são compatíveis com um linfoma renal.

---

### 3.6. Sobrevivência, morte natural e eutanásia

No fim do período de estágio, a taxa de mortalidade na amostra de felinos em estudo foi de 28% (7/25) (gráfico 5). Destes, 28,6% (2/7) morreram por morte natural e 71,4% (5/7) sofreram eutanásia por decisão conjunta dos proprietários e Médico Veterinário responsável pelo caso.

Gráfico 5: Taxa de sobrevivência e mortalidade nos felinos em estudo (frequência relativa).



O tempo de sobrevivência dos felinos variou de um mínimo de 48 dias a um máximo de 609 dias. A média destes resultados foi de 243 dias (tabela 9). Para a determinação destes valores, os felinos que permanecem vivos não foram tidos em linha de conta.

Tabela 9: Tempo de sobrevivência dos 7 felinos que morreram durante o estudo.

Felino	Tempo de sobrevivência (dias)
2	213
3	609
4	48
5	227
10	446
13	65
15	95

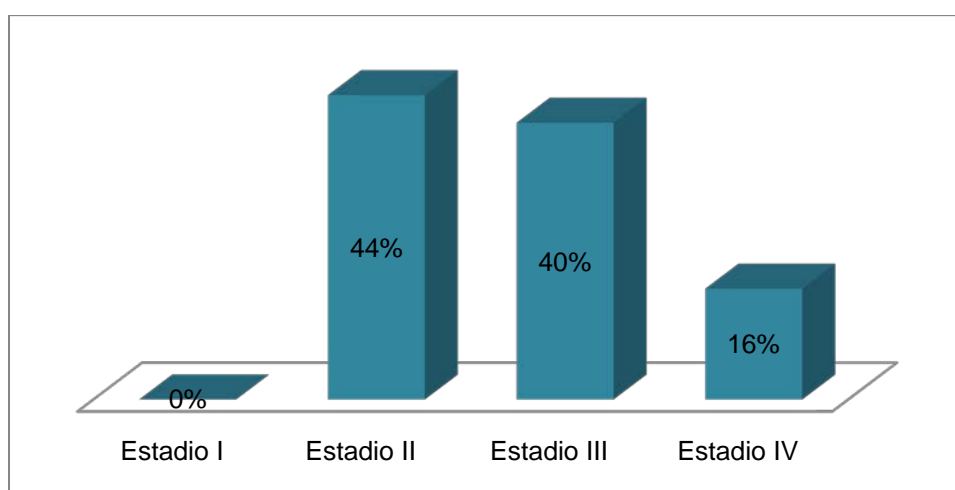
### 3.7. Estadiamento

O estadiamento da DRC nos animais em estudo foi realizado com base na integração do valor médio das concentrações plasmáticas de creatinina, dentro dos intervalos propostos pela IRIS (tabela 10). Verificou-se que 44% (11/25) dos gatos se encontravam no estadio II (creatinina plasmática 1,6 – 2,8 mg/dl) da doença renal, enquanto 40% (10/25) estavam no estadio III (creatinina plasmática 2,9 – 5,0 mg/dl). Apenas 16% (4/25) estavam no estadio IV (creatinina plasmática superior a 5,0 mg/dl) e não foi diagnosticado nenhum felino no estadio I (creatinina plasmática inferior a 1,6 mg/dl) da doença (gráfico 6).

Tabela 10: Estadiamento dos felinos em estudo, de acordo com os intervalos de concentração plasmática de creatinina propostos pela IRIS.

<b>Felino</b>	<b>Creatinina (mg/dl)</b>	<b>Estadio</b>
1	2,1	II
2	3,1	III
3	5,1	IV
4	2,6	II
5	3,0	III
6	4,1	III
7	2,3	II
8	3,0	III
9	1,9	II
10	2,1	II
11	3,3	III
12	3,6	III
13	6,3	IV
14	2,5	II
15	5,5	IV
16	3,6	III
17	5,7	IV
18	3,3	III
19	3,9	III
20	1,9	II
21	2,1	II
22	2,0	II
23	2,7	II
24	4,7	III
25	1,9	II

Gráfico 6: Distribuição dos felinos de acordo com o estadio da DRC (frequência relativa).



### 3.8. Sub-estadiamento

Apenas foi possível realizar o sub-estadiamento da DRC em 6 dos felinos em estudo. Para isso foi determinado o perfil urinário e proteinúrico, e também a pressão arterial destes animais.

Neste estudo os pacientes foram classificados como não proteinúricos (NP) quando não apresentavam proteína no teste rápido de bioquímica urinária, como proteinúricos no limite (PL) quando o rácio UPC se encontrava entre 0,2 e 0,4, e como proteinúricos (P) quando o rácio UPC era superior a 0,4.

Na urianálise, o Felino 5 apresentava urina inapropriadamente diluída, com uma DUE de 1028. Todos os restantes parâmetros estavam dentro da normalidade. Após centrifugar a amostra de urina, não foi observado sedimento (tabela 11). De acordo com estes dados, este felino foi classificado como não proteinúrico (NP).

Tabela 11: Perfil urinário do Felino 5.

Urianálise			
Recolha da amostra	Exame físico	Exame químico	Exame do sedimento
Cistocentese	Cor: amarela Turbidez: límpida DUE*: 1028	Proteína*: – Glucose: – Corpos cetónicos: – Bilirrubina: – Sangue: – pH*: 5	Ausente

\* DUE 1035 - 1060

Proteína: + (30 mg/dl), ++ (100 mg/dl), +++ (300 mg/dl), ou +++ (1000 mg/dl)

pH urina normal: 5,0 – 7,5

Na análise da urina do Felino 6 observou-se igualmente uma urina inapropriadamente diluída, com uma DUE de 1018, e existia proteína correspondente a uma concentração de 30 mg/dl (+). Todos os restantes parâmetros estavam normais, incluindo o sedimento, que apresentava raras células epiteliais, leucócitos e eritrócitos. Como se confirmou a presença de proteína na urina pelo teste rápido, foi realizada a determinação do rácio UPC que apresentava um valor de 0,6 (tabela 12), sendo este animal considerado proteinúrico (P).

Tabela 12: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 6.

Urianálise			
Recolha da amostra	Exame físico	Exame químico	Exame do sedimento
Cistocentese	Cor: amarela	Proteína*: +	Células epiteliais: raras células de
	Turbidez:	Glucose: –	epitélio escamoso e de transição
	límpida	Corpos	Leucócitos: raros
	DUE*: 1018	cetônicos: –	Eritrócitos: raros
		Bilirrubina: –	Bactérias: aparentemente ausentes
		Sangue: –	Cristais: aparentemente ausentes
		pH*: 7	
<b>UPC = 0,6</b> (proteínas urinárias 47 mg/dl / creatinina urinária 78,59 mg/dl)			

\* DUE 1035 - 1060

Proteína: + (30 mg/dl), ++ (100 mg/dl), +++ (300 mg/dl), ou +++ (1000 mg/dl)

pH urina normal: 5,0 – 7,5

O Felino 14 apresentava uma urina ligeiramente turva, com uma DUE de 1016, e proteína correspondente a 30 mg/dl (+). No sedimento foram observadas raras células epiteliais, cristais e gotículas de gordura. O rácio UPC foi de 0,3 (tabela 13), sendo este gato classificado com proteinúrico no limite (PL).

Tabela 13: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 14.

Urianálise			
Recolha da amostra	Exame físico	Exame químico	Exame do sedimento
Cistocentese	Cor: amarela	Proteína*: +	Células epiteliais: raras células de
	Turbidez:	Glucose: –	epitélio escamoso e de transição
	ligeiramente	Corpos	Leucócitos: aparentemente ausentes
	turva	cetônicos: –	Eritrócitos: aparentemente ausentes
	DUE*: 1016	Bilirrubina: –	Bactérias: aparentemente ausentes
		Sangue: –	Cristais: raros
		pH*: 6/7	Outros: raras gotículas de gordura
<b>UPC = 0,3</b> (proteínas urinárias 19 mg/dl / creatinina urinária 57,7 mg/dl)			

\* DUE 1035 - 1060

Proteína: + (30 mg/dl), ++ (100 mg/dl), +++ (300 mg/dl), ou +++ (1000 mg/dl)

pH urina normal: 5,0 – 7,5

A urina do Felino 15 era ligeiramente turva com uma DUE de 1012. Existia proteína no exame químico (30 mg/dl). No sedimento apenas foram observadas raras células epiteliais e poucas gotículas de gordura. Este animal foi considerado proteinúrico (P), pois apresentava um valor de UPC de 0,8 (tabela 14).

Tabela 14: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 15.

Urianálise			
Recolha da amostra	Exame físico	Exame químico	Exame do sedimento
Cistocentese	Cor:	Proteína*: +	Células epiteliais: raras células de
	transparente	Glucose: –	epitélio escamoso e de transição
	Turbidez:	Corpos	Leucócitos: aparentemente ausentes
	ligeiramente	cetônicos: –	Eritrócitos: aparentemente ausentes
	turva	Bilirrubina: –	Bactérias: aparentemente ausentes
	DUE*: 1012	Sangue: –	Cristais: aparentemente ausentes
		pH*: 5/6	Outros: poucas gotículas de gordura
UPC = 0,8 (proteínas urinárias 46 mg/dl / creatinina urinária 58,88 mg/dl)			

\* DUE 1035 - 1060

Proteína: + (30 mg/dl), ++ (100 mg/dl), +++ (300 mg/dl), ou +++ (1000 mg/dl)

pH urina normal: 5,0 – 7,5

O Felino 21 apresentava DUE de 1026. O teste rápido de bioquímica urinária foi negativo para a presença de proteína, mas existia glucose. Todos os restantes parâmetros estavam normais (tabela 15). Este gato foi classificado com não proteinúrico (NP).

Tabela 15: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 21.

Urianálise			
Recolha da amostra	Exame físico	Exame químico	Exame do sedimento
Cistocentese	Cor: amarela	Proteína*: -	Células epiteliais: raras células de
	Turbidez:	Glucose: +	epitélio escamoso e de transição
	límpida	Corpos	Leucócitos: aparentemente ausentes
	DUE*: 1026	cetônicos: –	Eritrócitos: aparentemente ausentes
		Bilirrubina: –	Bactérias: aparentemente ausentes
		Sangue: –	Cristais: aparentemente ausentes
		pH*: 6	

\* DUE 1035 – 1060; pH urina normal: 5,0 – 7,5

Proteína: + (30 mg/dl), ++ (100 mg/dl), +++ (300 mg/dl), ou +++ (1000 mg/dl)

O Felino 22 apresentava urina ligeiramente turva, inapropriadamente diluída com uma DUE de 1028. O teste rápido de bioquímica urinária demonstrou a presença de proteinúria correspondente a 100 mg/dl. Todos os restantes parâmetros estavam normais, o sedimento apresentava apenas raras células epiteliais, leucócitos e eritrócitos. Neste animal foi realizada urocultura pois existia suspeita de infecção do tracto urinário na sua história clínica. O rácio UPC apresentava um valor de 0,5 (tabela 16), sendo este gato classificado como proteinúrico (P).

Tabela 16: Perfil urinário e proteinúrico do Felino 22.

Urianálise			
Recolha da amostra	Exame físico	Exame químico	Exame do sedimento
Cistocentese	Cor: amarela	Proteína*: ++	Células epiteliais: raras células de
	Turbidez: ligeiramente turva	Glucose: –	epitélio escamoso e de transição
		Corpos cetónicos: –	Leucócitos: raros
	DUE*: 1028	Bilirrubina: –	Eritrócitos: raros
		Sangue: –	Bactérias: aparentemente ausentes
		pH*: 5/6	Cristais: aparentemente ausentes
Urocultura negativa			
UPC = 0,5 (proteínas urinárias 39 mg/dl / creatinina urinária 79,64 mg/dl)			

\* DUE 1035 - 1060

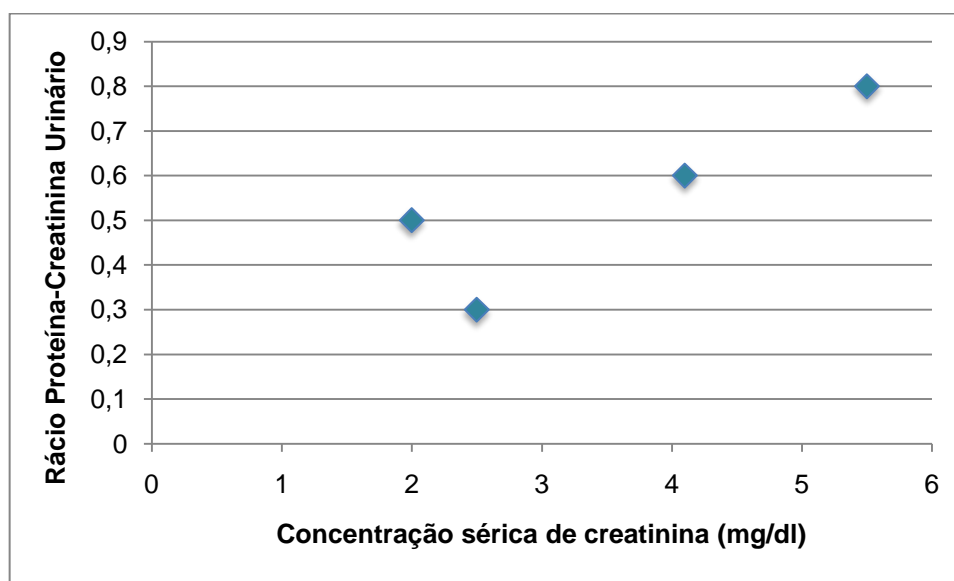
Proteína: + (30 mg/dl), ++ (100 mg/dl), +++ (300 mg/dl), ou +++ (1000 mg/dl)

pH urina normal: 5,0 – 7,5

Em relação ao sub-estadiamento baseado na proteinúria, 50% (3/6) dos felinos foram classificados como proteinúricos (P), 16,7% (1/6) como proteinúricos no limite (PL), e em 33,3% (2/6) o rácio UPC não foi determinado pois não apresentavam proteinúria no teste rápido de bioquímica urinária, sendo considerados não proteinúricos (NP). Nos felinos em que o rácio UPC foi determinado, pesquisou-se uma possível associação com os respectivos resultados de creatinina plasmática, obtendo-se um coeficiente de correlação de *Pearson* (*r*) de 0,859753 (gráfico 7).



Gráfico 7: Correlação entre a concentração plasmática de creatinina e o valor do rácio UPC dos 4 felinos que apresentavam proteinúria.



A pressão arterial sistólica foi determinada nos 6 felinos sub-estadiados, através de várias medições, e os valores apresentados são o resultado da média dessas determinações. Em nenhum dos casos existia evidência de lesões/complicações nos órgãos-alvo (sc). Os valores da pressão arterial variaram dum mínimo de 140 mmHg a um máximo de 160 mmHg. Apenas 16,7% (1/6) apresentava risco moderado (PA2sc). Risco baixo (PA1sc) estava presente em 50% (3/6) destes felinos, e 33,3% (2/6) apresentavam apenas risco mínimo (PA0sc) de lesões/complicações provocadas pela pressão arterial persistentemente elevada (tabela 17).

Tabela 17: Valores médios da pressão arterial sistólica nos 6 felinos sub-estadiados e sua classificação de acordo com os intervalos propostos pela IRIS.

	Felino 5	Felino 6	Felino 14	Felino 15	Felino 21	Felino 22
<b>PA (mmHg)</b>	140	150	140	160	150	150
<b>Classificação segundo IRIS</b>	PA0sc	PA1sc	PA0sc	PA2sc	PA1sc	PA1sc

Legenda: PA – pressão arterial; 0 – risco mínimo (PA sistólica <150 mmHg); 1 – risco baixo (PA sistólica 150 – 159 mmHg); 2 – risco moderado (PA sistólica 160 – 179 mmHg); sc – sem complicações.

#### 4. Discussão

Na avaliação dos resultados deste estudo é necessário ter em conta alguns aspectos, nomeadamente, as limitações económicas dos proprietários e a sua disponibilidade. A colaboração total dos donos é um ponto-chave no controlo da DRC. Devido à duração do estágio e número elevado de casos, não foi possível acompanhar todos pessoalmente, o que se tornou também um factor limitativo em termos de uniformização do estudo. Teria sido interessante realizar o acompanhamento destes animais para avaliar a sua evolução, a resposta ao tratamento, e alterações no estadiamento e sub-estadiamento provocadas por esses aspectos.

Como foi descrito anteriormente, o diagnóstico destes pacientes foi realizado de acordo com a presença de azotémia persistente (concentração plasmática de creatinina superior a 1,8 mg/dl), DUE inferior a 1035 e/ou história e sinais clínicos compatíveis com DRC. A medição dos níveis plasmáticos de creatinina é utilizada como indicadora da função renal, pois, à medida que a TFG diminui a concentração plasmática de creatinina aumenta (Kerl & Cook, 2005). Esta é livremente filtrada pelos glomérulos e não é significativamente reabsorvida nem segregada pelos túbulos renais (Grauer, 2009). A medição plasmática de creatinina fornece informações relevantes sobre as alterações da função renal ao longo do tempo, permitindo o estadiamento, parâmetro relevante na elaboração da terapêutica mais adequada. No entanto, a creatinina plasmática é afectada pela massa muscular, idade do animal, entre outros factores extra-renais (Elliott & Brown, 2004), e é considerada por alguns autores limitativa como reflexo da TFG quando é utilizada isoladamente (White *et al.*, 2006). Neste estudo, foram utilizados dois parâmetros de medição da TFG, a concentração plasmática de creatinina juntamente com a determinação do BUN. Os sinais e sintomas associados à DRC podem ser inexistentes ou inespecíficos, os pacientes podem ser assintomáticos, pelo que o diagnóstico deve ser sempre baseado numa combinação da história pregressa/anamnese completa, exame físico e dados clinicopatológicos compatíveis (Grauer, 2009). Após o diagnóstico de DRC, estes animais foram estabilizados, sempre que necessário, e posteriormente, estadiados.

Quanto ao presente estudo, 48% (12/25) dos felinos eram machos e os restantes 52% (13/25) fêmeas, não se verificando predisposição de género, tal como citado por Elliott e Brown (2004). Em relação ao estado reprodutivo, 52% (13/25) dos felinos eram esterilizados enquanto 48% (12/25) eram animais inteiros.

Estes felinos apresentavam idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, 76% (19/25) com idade superior a 7 anos, o que confirma o facto de a DRC ser mais frequente em animais com idade avançada, mas é uma doença que pode afectar, de forma variável, felinos de todas as idades (Barber, 2004). Neste estudo 88% (22/25) dos gatos tinham idade superior a 6 anos à semelhança do que foi observado no Projecto Epidemiológico da IRIS

(IRIS, 2004). Verificou-se uma pequena discrepância nas idades de acordo com o género, as fêmeas apresentaram média de 10,8 anos, mediana de 11 anos e moda de 14 anos, enquanto os machos tinham idade média de 9,7 anos, mediana e moda de 8 anos. Estas diferenças foram anteriormente verificadas noutros estudos, mas a causa não foi identificada. Actualmente a hipótese mais forte indica uma possível progressão da DRC mais rápida nos felinos machos, logo, estes apresentarão idade inferior aquando do diagnóstico, comparativamente às fêmeas (White *et al.*, 2006).

Em relação às raças, a Europeu Comum é a mais representada, por 84% (21/25) dos felinos em estudo, enquanto 8% (2/25) são de raça Siamês e os restantes 8% (2/25) de raça Persa. Apesar destes resultados, não parece existir diferença significativa entre as diversas raças (IRIS, 2004).

Quanto aos dados da história e exame físico, é necessário ter em conta que esta informação poderia não estar completa nas fichas clínicas destes animais. Tal como no Projecto Epidemiológico da IRIS (2004), os achados mais frequentemente descritos na história pregressa destes animais, aquando da sua apresentação foram: a anorexia parcial ou total (76%), a perda de peso (60%), a letargia (44%), a PU/PD (40%) e o vómito (20%). Foi possível também observar em alguns dos casos, outros sinais menos comuns como alterações na pelagem (8%) e diarreia com sangue (4%). A nível do exame físico, foi verificado-se perda de peso com má condição corporal em 80% (20/25) dos gatos, sinais de desidratação em 56% (14/25), palidez das mucosas em 32% (8/25), hálito azotémico em 8% (2/25), hipotermia em 4% (1/25) e gengivite em 4% (1/25) dos felinos. No Projecto Epidemiológico da IRIS (2004) os sinais clínicos mais frequentes no exame físico foram: problemas dentários (34.5%), palpação renal anormal (18.4%), perda de peso (17%), alterações da pelagem (16.6%) e desidratação (10.9%).

Em 100% dos animais em estudo verificou-se a existência de azotémia pela elevação da concentração plasmática de creatinina e BUN. Como referido anteriormente, a presença de azotémia foi um dos pontos-chave no diagnóstico da DRC nestes pacientes. Ambos os parâmetros são indicadores de função renal frequentemente utilizados na prática clínica.

Os valores de hematócrito apresentaram um mínimo de 12,0% e um máximo de 38,0%. A anemia estava presente em 48% (12/25) dos casos, com valores entre 12,0 e 23,3%. De acordo com os intervalos propostos por Couto (2009), 58,3% (7/12) destes felinos apresentavam anemia ligeira (hematócrito entre 20-24%), 25% (3/12) anemia moderada (hematócrito entre 15 e 19%) e apenas 16,7% (2/12) tinham anemia grave (hematócrito igual ou inferior a 14%). Comparando estes resultados com o respectivo estadiamento, verificou-se que 75% (9/12) dos animais com anemia encontravam-se nos estadios terminais da doença, e todos os felinos com anemia moderada a grave estavam nos estadios III ou IV da DRC. Estes resultados corroboram o facto da anemia ser mais frequente nas fases tardias da doença, quando grande parte do tecido renal se encontra destruído (Elliott & Brown,

2004). A sua gravidade e evolução relacionam-se com o estadio da DRC, agravando à medida que a doença progride (Polzin, *et al.*, 2005). Estudos realizados têm demonstrado que a presença de anemia não regenerativa pode estar associada a um mau prognóstico nestes animais (Elliott & Brown, 2004).

Em 8% (2/25) dos felinos os valores de proteínas totais estavam ligeiramente elevados (8,6), associados a ligeira desidratação, mesmo após rehidratação. Nos pacientes desidratados é importante a reavaliação do valor de hematócrito e de proteínas totais após correcta hidratação, pois a anemia pode estar mascarada (DiBartola, 2009).

O hemograma completo foi realizado em 44% dos felinos (11/25). O achado mais comum foi a leucocitose com neutrofilia observada em 45,4% (5/11) dos animais. Nestes pacientes, a contagem total e diferencial de leucócitos pode evidenciar alterações relacionadas com a potencial causa primária da doença renal, por exemplo, uma leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda seria de esperar um processo inflamatório (Elliott & Brown, 2004), mas estes resultados também podem ser provocados por causas fisiológicas, tal como o stress durante a colheita sanguínea. Em 36,4% (4/11) dos casos, os valores de hematócrito, hemoglobina, número de eritrócitos e HCM estavam diminuídos, com valores normais de CHCM e VCM. Estes resultados confirmam o desenvolvimento frequente de anemia normocítica e normocrómica nos pacientes com DRC, potencialmente não regenerativa.

A concentração sérica de fósforo foi determinada em 24% (6/25) dos felinos em estudo, dos quais apenas 16,7% (1/6) apresentava hiperfosfatémia (7,8 mg/dl). A hiperfosfatémia é descrita em cerca de 60% dos gatos com DRC e tem sido correlacionada com a progressão da doença renal (Surgess, 2008). A concentração plasmática de fósforo é considerada a medição mais eficaz para o diagnóstico de hiperparatiroidismo nestes pacientes, de entre os parâmetros bioquímicos gerais (Elliott & Brown, 2004). Num estudo realizado foi demonstrado que a prevalência de hiperparatiroidismo renal secundário em gatos clinicamente normais, com evidência bioquímica de DRC foi de 47%, e de 100% nos gatos com falha renal nos estadios terminais (Barber & Elliott, 1998). Esta complicação frequente da DRC pode afectar pacientes com níveis normais de fósforo (Cortadellas, 2009a), sendo o seu diagnóstico definitivo realizado pela demonstração de concentrações plasmáticas elevadas de PTH (Barber, 2004). Se a dieta renal não for suficiente para o controlo dos valores de fósforo, devem ser adicionados à terapêutica quelantes intestinais de fósforo (Surgess, 2008).

Em relação às alterações ecográficas verificadas em 10 dos 25 felinos em estudo, foi frequente observar atrofia renal uni ou bilateral e alterações da ecogenicidade com perda de definição cortico-medular. Achados menos frequentes incluem: presença de quistos no parênquima renal, renomegália bilateral e presença de massa renal. O exame ecográfico é útil para o diagnóstico de DRC, mas geralmente não permite chegar à causa da doença renal (Nyland *et al.*, 2002).

Em 80% (20/25) dos gatos em estudo a DRC foi considerada idiopática, pois não foi possível determinar a sua causa primária. Em muitos destes casos a causa não foi investigada devido a limitações económicas dos proprietários. Qualquer processo que leve a destruição do tecido renal pode estar na origem da DRC (Brown, 1998). No entanto, estudos revelam que em 29 a 66% dos casos de DRC felina não é possível chegar ao processo primário (Barber, 2004). As causas apresentadas, nos casos em que foi feito o seu diagnóstico, foram: a presença de quistos no parênquima renal (8%), hidronefrose (4%), linfoma renal (4%) e pielonefrite crónica (4%). O linfoma renal é uma importante causa de DRC em felinos. A PAAF de tecido renal e a citologia normalmente são suficientes para chegar ao diagnóstico (Rand, 2006), tal como se verificou neste estudo.

Dos 25 felinos em estudo, 20% (5/25) apresentavam imunologia positiva para FIV e 4% (1/25) eram também FeLV positivo. Alguns autores consideram que FIV e FeLV são potenciais causas de glomerulonefrite em gatos (Rand, 2006), no entanto, a DRC não é predominantemente uma doença glomerular em gatos, mas sim uma doença tubulointersticial (Sparkes, 2006). Num estudo realizado recentemente, verificou-se que no grupo etário com idade inferior a 11 anos, os felinos com DRC apresentaram maior frequência de positividade para anticorpos séricos contra o FIV, que os felinos em estudo sem DRC. No entanto, a associação entre estas duas doenças e o papel do FIV no estabelecimento e progressão da DRC, não podem ser definitivamente estabelecidos apenas com base nos resultados deste estudo (White *et al.*, 2010).

No fim do período de estágio, a taxa de mortalidade na amostra de felinos em estudo foi de 28% (7/25). Destes, 28,6% (2/7) morreram por morte natural e 71,4% (5/7) sofreram eutanásia. O tempo de sobrevivência variou entre os 48 e os 609 dias, sendo a média de 243 dias. Geralmente a disfunção renal grave está associada a uma sobrevivência mais curta com consequente menor qualidade de vida (Polzin *et al.*, 2005).

O estadiamento da DRC nos animais em estudo foi realizado com base no valor médio das concentrações plasmáticas de creatinina, obtidas após estabilização dos pacientes, como é proposto pela IRIS. Esta determinação idealmente deve ser realizada quando os pacientes se encontram em jejum, mas infelizmente não foi possível em todos os casos. Este facto deve ter-se em conta na comparação e interpretação dos resultados, para além de outros factores não renais, mencionados anteriormente, que afectam a concentração plasmática de creatinina nos animais. No presente estudo, 44% (11/25) dos gatos foram classificados no estadio II (creatinina plasmática 1,6 – 2,8 mg/dl) da doença renal, enquanto 40% (10/25) estavam no estadio III (creatinina sérica 2,9 – 5,0 mg/dl). Apenas 16% (4/25) se encontravam no estadio IV (creatinina plasmática superior a 5,0 mg/dl). Devido aos valores de referência da concentração plasmática de creatinina utilizados na prática clínica, não foi possível diagnosticar nenhum felino no estadio I (creatinina plasmática inferior a 1,6 mg/dl) da doença renal. Segundo Elliott e Watson (2010), para um animal ser classificado no

estadio I da DRC deve existir inadequada capacidade de concentração urinária na ausência de uma causa extra-renal, detecção de proteinúria de origem renal, tamanho ou forma renal anormal à palpação confirmada por imagem, alterações na biópsia renal, ou aumento da concentração de creatinina (mesmo permanecendo dentro dos limites de referência) em amostras seriadas. Os resultados do estadiamento obtidos neste estudo diferem em parte dos apresentados no Projecto Epidemiológico da IRIS, em que 33,3% dos felinos estavam no estadio I, 37,2% no estadio II, 15,4% no estadio III e os restantes 14,1% no estadio IV. A maior parte destes animais (70,5%) encontravam-se nos estadios I e II da doença (IRIS, 2004), enquanto no presente estudo 84% dos gatos foram classificados nos estadio II e III da DRC. Este sistema de classificação permite melhorar a comunicação entre profissionais sobre a doença renal, facilitar o diagnóstico e prognóstico dos paciente com DRC, identificar as potenciais consequências que exigem manejo nos diferentes estadios da doença renal e fornecer planos terapêuticos lógicos (Elliott & Watson, 2010). Apesar do tratamento dos felinos com DRC ser planeado e adaptado individualmente a cada paciente, a IRIS propõe linhas terapêuticas úteis utilizadas como ponto de partida de acordo com o estadio da doença renal (IRIS, 2009b).

O sub-estadiamento da DRC foi realizado em 6 dos felinos em estudo, através da determinação do perfil urinário e proteinúrico e da pressão arterial destes animais.

Para a realização do sub-estadiamento com base na proteinúria, idealmente deve provar-se que esta é persistente, através da demonstração da sua presença em pelo menos três amostras de urina colhidas ao longo de um período mínimo de duas semanas (Elliott & Watson, 2010). A quantificação da proteinúria realiza-se pela determinação do rácio UPC, nos casos em que não existe evidência de inflamação do tracto urinário, hemorragia ou disproteinémias (IRIS, 2009a). Neste estudo, por questões económicas dos proprietários, foi apenas realizada uma determinação do rácio UPC por paciente, não sendo por isso possível confirmar a persistência da proteinúria que é considerada mais expressiva para avaliação do paciente que a proteinúria transitória (Elliott & Watson, 2010). A urina foi recolhida por cistocentese ecoguiada. Esta técnica evita a contaminação durante a colheita da amostra, o risco de provocar infecção é insignificante (DiBartola, 2005), e é um procedimento relativamente simples e atraumático (Barber, 2004). Em termos do exame de urina, foram encontrados diversos marcadores de doença renal, nomeadamente, incapacidade de concentração urinária (100%), proteinúria (66,7%), glicosúria (16,7%) e cristalúria (16,7%). No exame físico da urina a cor variou de transparente a amarelo, sendo considerada normal. Quanto à turbidez, 50% (3/3) das amostras apresentaram-se límpidas enquanto as restantes 50% (3/3) estavam ligeiramente turvas. A turbidez poderia ser causada pela presença de eritrócitos, leucócitos, cristais, bactérias, muco, lípidos e detritos, sendo considerada normal na ausência de outras alterações macro ou microscópicas (Reine & Langston, 2005). Em todos os felinos em estudo existia incapacidade de concentração urinária, comprovada por

valores de DUE inferiores a 1035, ou seja, urina inadequadamente diluída. Em 1 dos 6 felinos o valor da DUE encontrava-se no intervalo isostenúrico (1008-1012). Os resultados variaram de um mínimo de 1012 a um máximo de 1028, sendo a média de 1021. Estes valores de DUE associados a desidratação e/ou azotémia levam à suspeita de DRC (Watson & Lefebvre, 2010). O pH das diversas amostras variou de 5 a 7, encontrando-se dentro dos valores de referência (5 a 7,5). No exame bioquímico semi-quantitativo foi observada proteinúria em 66,7% (4/6) dos casos, e glicosúria em 16,7% (1/6). A glicosúria pode ser causada por hiperglicémia ou lesão renal tubular proximal. Normalmente, o túbulo proximal reabsorve grande parte da glucose filtrada. Quando a concentração no sangue e, portanto, no ultrafiltrado excede a capacidade de reabsorção tubular proximal (cerca de 300 mg/dl), a glucose surge na urina. A hiperglicémia pode ocorrer em felinos devido a diabetes, a stress ou excitação, ou provocada pela administração de glucose. As afecções tubulares proximais, como a necrose tubular aguda, a pielonefrite, a síndrome de Fanconi ou a glicosúria renal primária podem levar a glicosúria normoglicémica (Goldstein, 2005; Reine & Langston, 2005). Num dos felinos, o exame químico estava perfeitamente normal, ou seja, todas as reacções foram negativas. No teste rápido de bioquímica urinária, 3 dos felinos apresentavam cerca de 30 mg/dl de proteína (+) e 1 cerca de 100 mg/dl (++). Este teste é subjectivo e possui baixa sensibilidade e especificidade em felinos (Syme, 2009). Sempre que o teste rápido sugere a existência de proteinúria, esta deve ser quantificada através da determinação do rácio UPC. A quantificação da proteinúria renal contribui para avaliar a gravidade da lesão renal e a resposta ao tratamento ou progressão da doença. Antes ou durante a determinação do rácio, deve ser realizada uma urianálise completa. No caso de evidência de inflamação ou hemorragia (proteinúria não-glomerular) a quantificação da proteinúria deve ser repetida após a terapêutica bem sucedida da doença inflamatória (Grauer, 2001). Neste estudo a análise microscópica do sedimento urinário foi realizada em 83,3% (5/6) dos casos, pois um dos felinos não apresentava sedimento na amostra de urina. Todas as amostras avaliadas apresentavam sedimento normal. Em 100% (5/5) dos casos existiam raras células dos epitélios escamoso e de transição e ausência aparente de bactérias, 80% (4/5) não continham cristais, 60% (3/5) não foram observados eritrócitos nem leucócitos, 40% (2/5) apresentavam raros eritrócitos e leucócitos, em 40% (2/5) foram visíveis gotículas de gordura, e em 20% (1/5) observaram-se raros cristais. A avaliação microscópica do sedimento urinário nestes pacientes não identificou alterações sugestivas de inflamação/hemorragia que levassem à suspeita de proteinúria patológica urinária não renal, tal como descrito no Projecto Epidemiológico da IRIS, em que 84.1% dos felinos apresentavam sedimento urinário normal ou apenas com depósitos de hialina (IRIS, 2004). A urocultura foi realizada no Felino 22, pois durante a sua evolução clínica surgiu a suspeita de infecção do tracto urinário, mas esta análise revelou-se negativa. A determinação do rácio UPC foi então realizada nos felinos que apresentaram proteinúria no teste rápido de

bioquímica urinária, permitindo a classificação destes animais como proteinúricos no limite (PL) quando o rácio UPC se encontrava entre 0,2 e 0,4, ou proteinúricos (P) quando o rácio foi superior a 0,4. Os restantes 2 felinos que não apresentaram proteinúria no teste semi-quantitativo foram classificados como não proteinúricos (NP). O valor do rácio variou entre 0,3 e 0,8, sendo o valor médio de 0,55, semelhante ao obtido em outros estudos (Castro *et al.*, 2009). Dos 6 felinos sub-estadiados, 50% (3/6) foram classificados como proteinúricos (P), 16,7% (1/6) como proteinúricos no limite (PL), e 33,3% (2/6) foram considerados não proteinúricos (NP), resultados semelhantes aos observados no estudo realizado por Castro *et al.* (2009). Estudos recentes têm demonstrado que valores de UPC tão baixos como 0,2 podem ser clinicamente relevantes, e quanto maior o rácio menor o tempo de sobrevivência do felino. Ao incluir todos os gatos com rácio UPC superior a 0,2 como proteinúricos, verifica-se que mais de 50% dos felinos se encontram nessa categoria (Castro *et al.*, 2009).

Através da determinação do coeficiente de correlação de *Pearson* ( $r$ ) foi investigada uma possível associação estatística entre o rácio UPC, nos felinos em que este foi avaliado, com os respectivos resultados da concentração plasmática de creatinina. Esta ferramenta estatística indica o grau de dependência linear entre dois conjuntos de dados, e varia entre -1,0 e 1,0. Os valores positivos indicam uma relação linear positiva, ou seja, quando a variável independente aumenta, a variável dependente também aumenta. Por outro lado, está presente uma relação linear negativa quando o valor de  $r$  é negativo, ou seja, as variáveis correlacionam-se de forma inversa. A relação linear positiva perfeita ocorre quando  $r=1$ , e a relação linear negativa perfeita quando  $r=-1$ . Quanto mais perto do valor nulo estiver o valor de  $r$ , menor a correlação linear existente entre as duas variáveis em estudo. Na interpretação deste valor é necessário ter em conta que, o facto de não se observar uma correlação linear forte não significa que não se verifique outro tipo de correlação, por exemplo, exponencial, e, qualquer que seja a correlação verificada, correlação não significa causalidade (Petrie & Watson, 2006). Neste caso foi obtido um valor de  $r=0,859753$ , que corrobora a existência de uma forte relação linear positiva entre estas duas variáveis. Contudo, este valor é relativo, pois os dados utilizados são insuficientes para se poder retirar qualquer conclusão desta análise, sendo esta simplesmente especulativa. Ainda assim, este resultado é semelhante ao obtido em estudos anteriores, embora a creatinina plasmática e a proteinúria sejam consideradas factores independentes de risco de menor tempo de sobrevivência em gatos com DRC, para alguns autores. Em humanos, o grau de proteinúria e de creatinina plasmática foram considerados os melhores parâmetros testados para a determinação do risco de falha renal terminal, e a proteinúria é tida como o principal factor de progressão da DRC em pacientes diabéticos. Também em cães com DRC, a proteinúria é considerada um factor prognóstico importante (Castro *et al.*, 2009). A proteinúria deve ser monitorizada regularmente por medição do rácio UPC, pois pode sofrer alterações devido ao curso natural da doença ou em resposta ao tratamento (Polzin *et al.*, 2005).



Quanto à medição da pressão arterial é necessário ter em conta que o método indirecto *Doppler* utilizado neste estudo é fortemente influenciado pela experiência do operador, pelo temperamento do animal e pelo ambiente envolvente (Henik *et al.*, 2005). Os valores de pressão arterial sistólica variaram dum mínimo de 140 mmHg a um máximo de 160 mmHg, sendo a média de 148 mmHg. Apenas 16,7% (1/6) apresentava risco moderado (PA2sc), 50% (3/6) tinham risco baixo (PA1sc), e em 33,3% (2/6) estava presente apenas risco mínimo (PA0sc) de lesões/complicações provocadas pela pressão arterial persistentemente elevada. Sendo assim, 66,7% (4/6) dos felinos apresentavam elevação da pressão arterial. No Projecto Epidemiológico da IRIS 47,8% dos gatos em estudo eram hipertensos no limite ou hipertensos (IRIS, 2004). Não foram observadas evidências de lesões/complicações nos órgãos-alvo (sc) nestes 6 felinos.

Idealmente estes animais devem ser monitorizados regularmente, e o tratamento deve ser adaptado de acordo com a sua resposta à terapêutica (IRIS, 2009b). O estadio e sub-estadio atribuídos também devem ser reavaliados de acordo com as alterações verificadas. Por exemplo, se a terapia anti-hipertensiva (ou anti-proteinúrica) foi instituída, a classificação dos pacientes na reavaliação deve reflectir a pressão arterial (ou UPC) actual em detrimento do estadio original, com a adição do símbolo (T) depois de indicar o sub-estadio, para demonstrar que este reflecte os efeitos da terapêutica aplicada (Elliott & Watson, 2010).

Dos felinos em estudo, 48% (12/25) receberam terapêutica renoprotectora, nomeadamente, Fortekor® 5 mg, composto por benazepril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA). A administração de IECA's reduz a magnitude da proteinúria em seres humanos com nefropatia diabética, doença glomerular primária e várias outras doenças renais. Resultados semelhantes foram obtidos em cães e gatos. Diversos estudos têm demonstrado uma redução significativa do rácio UPC em felinos com DRC medicados com benazepril durante várias semanas, mesmo em gatos com valores inferiores a 0,2, ou seja, classificados como não protenúricos (Morar *et al.*, 2009). Estes fármacos podem reduzir a proteinúria por diversos mecanismos: (1) redução da hipertensão glomerular, (2) redução da hiperpermeabilidade glomerular por inibição da formação de angiotensina II, (3) efeitos anti-inflamatórios, ou (4) efeitos anti-plaquetários (Polzin *et al.*, 2009c). Os efeitos do benazepril sobre a pressão arterial felina são ainda pouco descritos na literatura actual. Os potenciais benefícios da intervenção em pacientes sem sinais clínicos de hipertensão arterial incluem a diminuição da progressão da doença renal, prolongando a sobrevivência do paciente, e a redução da incidência de complicações hipertensivas. Adicionalmente, os IECA's promovem o aumento do apetite em gatos que apresentam proteinúria inicial igual ou superior a 1 (Roudebush *et al.*, 2009). O benazepril foi utilizado na dose de 0,5 – 1,0 mg/kg SID.

## Conclusão

A Doença Renal Crónica é uma doença progressiva e irreversível que afecta 1,6 a 20% da população felina, e está entre as doenças mais frequentemente diagnosticadas em gatos geriátricos (Polzin *et al.*, 2005). A sua prevalência tem apresentado uma tendência crescente nas últimas décadas (Barber, 2004).

A realidade da prática clínica levou a diversas limitações ao estadiamento e sub-estadiamento da Doença Renal Crónica, como o tempo de acompanhamento destes pacientes, a padronização dos exames complementares realizados e a situação financeira dos proprietários, impedindo a realização de um estudo clínico mais elaborado. No entanto, os dados obtidos permitiram uma visão geral da caracterização da população afectada, incluindo a sua classificação segundo a IRIS. Este sistema de classificação reflecte o conhecimento e opinião actuais acerca da DRC no cão e no gato. A sua utilização consistente e ampla deve auxiliar os profissionais no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes com DRC, e facilitar a comunicação entre os Médicos Veterinários sobre esta complexa doença.

Os objectivos a atingir a longo prazo são ambiciosos. O desafio é encontrar formas de diagnosticar a doença renal numa fase precoce do seu curso, para permitir a instituição de medidas de prevenção, tratamento e monitorização que possam retardar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações (Elliott & Watson, 2010). A precocidade no diagnóstico é fundamental para a sobrevivência e a qualidade de vida dos felinos. Contudo, a reduzida eficácia dos meios de diagnóstico disponíveis na prática clínica, a dificuldade na interpretação dos resultados, e os custos inerentes da avaliação clínica e laboratorial, levam a que o diagnóstico seja efectuado apenas quando existem sinais clínicos compatíveis com a doença.

A medição da proteinúria e da pressão arterial tem um papel fulcral na doença renal, pois são ambos factores de progressão da lesão renal, podendo influenciar o prognóstico (Polzin *et al.*, 2005).

A Doença Renal Crónica é muitas vezes uma doença desmotivante, tanto para o Médico Veterinário como para o proprietário. Esta requer esforços conjuntos, no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A educação do proprietário é um ponto-chave para o sucesso.

## Referências bibliográficas

- Acierno, M.J. & Labato, M.A. (2005). Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 23-30.
- Alen, T.A., Polzin, D.J. & Adams, L.G. (2000). Renal disease. In M.S. Hand, C.D. Thatcher, R.L. Remillard & P. Roudebush, *Small animal clinical nutrition*. (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 563-604). Missouri: Walsworth Publishing Company.
- Bacha Jr, W.J. & Bacha, L.M. (2003). Sistema urinário. In *Atlas colorido de histologia veterinária*. (2<sup>a</sup> ed.). (pp. 275-277). São Paulo: Roca.
- Barber, P.J. (2004) The kidney. In E.A. Chandler, C.J. Gaskell & R.M. Gaskell (Eds.), *Feline medicine and therapeutics*. (3<sup>rd</sup> ed.). (pp. 281-303). Oxford: Blackwell Publishing.
- Barber, P.J. & Elliott, J. (1998). Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, 39, 108-116.
- Barber, P., Miller, J.B. & Rand, J. (2006) The thin, inappetent cat. In J. Rand, *Problem-based feline medicine*. (pp. 333-339). Londres: Elsevier Saunders.
- Brown, S.A. (1998). Management of feline chronic renal failure. *Waltham Focus*, 8(3), 27-31.
- Brown, S.A. (2005). The use of microalbuminuria as a screening tool in practice. In *2005 Proceedings of the North American Veterinary Conference*. Jan 8-12, Orlando, Florida, 516-517. Acedido em Abr. 12, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/207.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/207.pdf)
- Buffington, T., Hollway, C. & Abood, S. (2004). Clinical dietetics. In *Manual of veterinary dietetics*. (pp.100-108; 135-136). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Castro, M.C.N., Marcello, G.C.G., Alencar, N.X. & Ferreira, M.R. (2009). Avaliação da relação proteína-creatinina urinária em gatos com doença renal crônica. *Pesq Vet Bras*, 29(8), 605-609.
- Chew, D.J. & DiBartola, S.P. (2007). Cats with chronic renal failure (CRF) – How different than CRF in dogs?. In *2007 Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress*. Sydney, Australia. Acedido em Abr. 10, 2010, disponível em: [http://www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/82\\_20070519120207\\_abs.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/82_20070519120207_abs.pdf)
- Cortadellas, O. (2009a). Importance of the control hyper-phosphataemia in the control of the progression of chronic renal disease. In *2009 Proceedings of the SEVC Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA*. Oct. 2-4, Barcelona, Spain. Acedido em Abr. 20, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas1.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas1.pdf)
- Cortadellas, O. (2009b). Treatment for chronic renal disease. In *2009 Proceedings of the SEVC Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA*. Oct. 2-4, Barcelona, Spain. Acedido em Abr. 15, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas3.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas3.pdf)
- Cotard, J.P. (2001). *Urinary sampling*. Acedido em 8 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education04.shtml>
- Couto, C.G. (2009). Anemia. In R.W. Nelson & C.G. Couto, *Small animal internal medicine*. (4<sup>th</sup> ed.). (pp. 1209-1224). St. Louis: Elsevier Mosby.

Cowgill, L.D. & Francey, T. (2006). Hemodialysis. In S.P. DiBartola, *Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice*. (3<sup>rd</sup> ed.). (pp. 650-676). Missouri: Elsevier Saunders.

Cowgill, L. D., James, K. M., Levy, J. K., Browne, J. K., Miller, A., Lobingier, R. T., *et al.* (1998). Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *J Am Vet Med Assoc*, 212(4), 521-528.

DiBartola, S.P. (2005). Renal disease: clinical approach and laboratory evaluation. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine – Volume 2*. (6<sup>th</sup> ed.). (pp. 1716-1730). St. Louis: Saunders.

DiBartola, S.P. (2009). Fluid, electrolyte, and acid base abnormalities in cats with chronic renal disease. In *2009 Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*. May 29-31, Rimini, Italy, 145-145. Acedido em Mai. 8, 2010, disponível em: [http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/DiBartola2\\_en.pdf](http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/DiBartola2_en.pdf)

Elices-Mínguez, R. (2009). Chronic renal failure. In *2009 Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*. May 29-31, Rimini, Italy, 155-156. Acedido em Abr. 6, 2010, disponível em: [www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/Elices3\\_en.pdf](http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/Elices3_en.pdf)

Ellenport, C.R. (1986). Aparelho urogenital. In R. Getty, *Anatomia dos animais domésticos*. (5<sup>a</sup> ed.). (pp. 1481-1484). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Elliott, J. (2000). Prolonging the life of the feline renal failure patient. *Waltham Focus*, 10(3), 10-14.

Elliott, J., Syme, H.M., Markwell, P.J. (2003). Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *J Small Anim Pract*, 44, 261-268.

Elliott, J. (2009a). How can we recognized kidney disease at an early stage? In *2009 Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*. May 29-31, Rimini, Italy, 159-160. Acedido em Abr. 10, 2010, disponível em: [http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/Elliott1\\_en.pdf](http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/Elliott1_en.pdf)

Elliott, J. (2009b). Hyperphosphataemia and feline chronic kidney disease? In *2009 Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*. May 29-31, Rimini, Italy, 163-164. Acedido em Maio. 6, 2010, disponível em: [www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/Elliott2\\_en.pdf](http://www.ivas.org/proceedings/scivac/2009/Elliott2_en.pdf)

Elliott, J. & Watson, A.D.J. (2010). Overview of the IRIS staging system for CKD. Acedido em 6 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education06.shtml>

Elliott, J. & Brown, S. (2004). *Pocket guide to renal disease in the dog and cat*. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited.

Elliott, J. & Elliott, D. (2008). Nutritional management of feline chronic kidney disease. *Veterinary Focus*, 18(2), 39-44.

Elliott, J., Rawlings, J.M., Markwell, P.J. & Barber, P.J. (2000). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract*, 41 (6), 235-242.

Feeney, D.A. & Johnston, G.R. (2002). The kidneys and ureters. In D.E. Thrall, *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. (4<sup>th</sup> ed). (pp. 556-571). Philadelphia: Saunders.

- Ferreira, A. (2008). Diagnóstico clínico e laboratorial do hiperparatiroidismo secundário. *J Bras Nefrol*, 30 (Supl 1), 11-17.
- Ford, R.B. & Mazzaferro, E.M. (2006). Patient evaluation and organ system examination. In *Kirk & Bistner's Handbook of veterinary – procedures and emergency treatment*. (8<sup>th</sup> ed.). (pp. 384-386). Missouri: Elsevier Saunders.
- Francey, T. & Schweighauser, A. (2008). Clinical epidemiology of kidney diseases in the cat. *Veterinary Focus*, 18(2), 2-7.
- Galvão, A.L.B. (2009). Oxidative stress in end-stage chronic kidney disease in small animals. *Archives of Veterinary Science*, 14(3), 178-186.
- Goldstein, R.E. (2005). Feline chronic renal failure. Why do urinalysis? In *2005 Proceedings of the North American Veterinary Conference*. Jan 8-12, Orlando, Florida, 532-533. Acedido em Abr. 20, 2010, disponível em: [www.iris-kidney.com/proceedings/navc/2005/SAE/215.pdf](http://www.iris-kidney.com/proceedings/navc/2005/SAE/215.pdf)
- Grauer, G. F. (2001). How is proteinuria detected?. Acedido em 18 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education03.shtml>
- Grauer, G.F. (2009). Urinary tract disorders. In R.W. Nelson & C.G. Couto, *Small Animal Internal Medicine*. (4<sup>th</sup> ed). (pp. 607-636; 653-659). St. Louis: Elsevier Mosby.
- Grauer, G.F. & Atkins, C.E. (2007). Feline chronic kidney disease and systemic hypertension In *2007 Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*. Barcelona, Spain. Acedido em Abr. 21, 2010, disponível em: [www.iris-kidney.com/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp](http://www.iris-kidney.com/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp)
- Heine, R. (2008). The laboratory diagnosis of feline kidney disease. *Veterinary Focus*, 18(2), 16-22.
- Henik, R.A., Dolson, M.K. & Wenzholz, L.J. (2005). How to obtain a blood pressure measurement. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 144-150.
- Heuter, K.J. (2005). Excretory urography. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 39-45.
- Hill's. (2010). Atlas of veterinary clinical anatomy. Acedido em 10 de Abril de 2010, de Hill's Pet Nutrition, disponível em: [http://www.hillspet.com/zSkin\\_2/vet/atlas/atlas.jsp](http://www.hillspet.com/zSkin_2/vet/atlas/atlas.jsp)
- Houston, D.M. (2000) Exame clínico de cães e gatos. In O.M. Radostits, I.G. Mayhew & D.M. Houston (Eds.), *Exame clínico e diagnóstico em veterinária*. (pp. 98-107). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Houston, D.M. & Radostits, O.M. (2000) O exame clínico. In O.M. Radostits, I.G. Mayhew & D.M. Houston (Eds.), *Exame clínico e diagnóstico em veterinária*. (pp. 71-97). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- IRIS. (2004). IRIS epidemiological project. Descriptive analysis of population characteristics of dogs and cats with suspected chronic renal insufficiency. Acedido em 15 de Abril de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: [www.iris-kidney.com/pdf/Epidemiological%20Project.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/Epidemiological%20Project.pdf)
- IRIS. (2009a). *Staging of CKD*. Acedido em 18 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009\\_Staging\\_CKD.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf)

IRIS. (2009b). *Treatment recommendations*. Acedido em 20 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_2009\\_Treatment\\_Recommendations\\_Summary.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2009_Treatment_Recommendations_Summary.pdf)

Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (1999). Aparelho urinário. In *Histologia básica*. (9<sup>th</sup> ed.). (pp. 315-331). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Kerl, M.E. & Cook, C.R. (2005). Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 31-38.

Kidder, A. & Chew, D. (2009). Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD. What's out there?. *J Feline Med Surg*, 11, 913-924.

König, H.E., Maierl, J. & Liebich H-G. (2005). Órgãos urinários (organa urinaria). In H.E. König & H-G. Liebich, *Anatomía de los animales domésticos – texto y atlas en color – Tomo 2*. (2<sup>nd</sup> ed.). (p. 103-115). Madrid: Editorial Medica Panamerica.

Lappin, M. R., Basaraba, R. J., & Jensen, W. A. (2006). Interstitial nephritis in cats inoculated with Crandell Rees feline kidney cell lysates. *J Feline Med Surg*, 8(5), 353-356.

Larson, M.M. (2009). In R. O'Brien & F. Barr (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline abdominal imaging*. (pp. 185-204). Gloucester: BSAVA.

Lees, G.E. (2006). Detection of proteinuria - How to perform and interpret screening tests to detect proteinuria in dogs and cats. In *2006 Proceedings of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*. May 19-21, Rimini, Italy, 44-45. Acedido em Abr. 12, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/scivac/2006/lees1\\_en.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2006/lees1_en.pdf)

Lees, G.E., Brown, S.A., Elliott, J., Grauer, G.F. & Vaden, S.L. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med*, 19, 377-385.

Lulich, J.P., Osborne, C.A., O'Brien, T.D., Polzin, D.J. (1992). Feline renal failure: Questions, answers, questions. *Compend Cont Educ Pract Vet*, 14, 127-152.

Maggio, F., DeFrancesco, T.C., Atkins, C.E., Pizzirani, S., Gilger, B.C., Davidson, M.G. (2000). Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 217, 695-702.

Mayer-Roenne, B., Goldstein, R.E. & Erb, H.N. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg*, 9, 124-132.

McGrotty, Y. (2008). Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In Practice*, 30, 502-507.

Minkus, G. & Horauf, A. (1994). Evaluation of renal biopsies in cats and dogs – histopathology in comparison with clinical data. *J Small Anim Pract*, 35, 465-472.

Morar, D., Falcă, C., Mot, T., Petruse, C., Ciulan, V., Simiz, F., *et al.* (2009). The effect of benazepril on cats with chronic renal failure. *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine*, 66(2), 50-54.

Nyland, T. G., Mattoon, J. S., Herrgesell, E.J. & Wisner, E. R. (2002). Urinary tract. In T.G. Nyland & J.S. Mattoon, *Small animal diagnostic ultrasound*. (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 158-191). Philadelphia: Saunders.

Palacio, M.J. (2010). Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. Acedido em 8 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: [www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml](http://www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml)

Petrie, A. & Watson, P. (2006). *Statistics for veterinary and animal science*. (2<sup>nd</sup> ed.). Oxford: Blackwell Publishing.

Polzin, D.J. (2009a). Diagnosing & staging of chronic kidney disease. In *2009 Proceedings of 34<sup>th</sup> World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brazil. Acedido em Abr. 20, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/1.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/1.pdf)

Polzin, D.J. (2009b) Managing fluid, and electrolyte problems in patients with kidney disease. In *2009 Proceedings of 34<sup>th</sup> World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brazil. Acedido em Mai. 8, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/2.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/2.pdf)

Polzin, D.J. (2009c). Proteinuria and hypertension in chronic kidney disease. In *2009 Proceedings of 34<sup>th</sup> World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brazil. Acedido em Abr. 21, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/3.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/3.pdf)

Polzin, D.J. (2009d). Staged management of chronic kidney disease in dogs and cats. In *2009 Proceedings of 34<sup>th</sup> World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brazil. Acedido em Abr. 8, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/5.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/5.pdf)

Polzin, D.J., Osborne, C.A. & Ross, S. (2005). Chronic kidney disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine – Volume 2*. (6<sup>th</sup> ed.). (pp. 1756-1785). St. Louis: Saunders.

Polzin, D.J., Osborne, C.A., Ross, S. & Jacob, F. (2000). Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed?. *J Feline Med Surg*, 2, 75–82.

Radostits, O.M. (2000) Introdução e orientação. In O.M. Radostits, I.G. Mayhew & D.M. Houston (Eds.), *Exame clínico e diagnóstico em veterinária*. (p. 3-8). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Rand, J. (2006). The cat with polyuria and polydipsia. In *Problem-based feline medicine*. (pp. 235-236). Londres: Elsevier saunders.

Reine, N.J. & Langston, C.E. (2005). Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 2-10.

Ross, S. (2008). Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. In *2008 Proceedings of the 15<sup>th</sup> Congress of Federation of Asian Veterinary Associations*. Oct 27-30, Bangkok, Thailand, 89-96. Acedido em Abr. 20, 2010, disponível em: [http://lib.vet.chula.ac.th/Data\\_files/ebook/FAVA2008/paperfile/S022.pdf](http://lib.vet.chula.ac.th/Data_files/ebook/FAVA2008/paperfile/S022.pdf)

Ross, S.J., Polzin, D.J. & Osborne, C.A. (2006) Clinical progression of early chronic renal failure and implications management. In J.R. August, *Consultations in feline internal medicine*. (5<sup>th</sup> ed.). (pp. 389-397). Missouri: Elsevier.

Roudebush, P., Polzin, D. J., Ross, S. J., Towell, T. L., Adams, L. G. & Forrester S.D. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence?. *J Feline Med Surg*, 11(3), 195-210.

Rubin, S.I. (2000) Exame clínico do sistema urinário. In O.M. Radostits, I.G. Mayhew & D.M. Houston, *Exame clínico e diagnóstico em veterinária*. (pp. 366-369). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Shenck, P.A. & Chew, D.J. (2010). Diet and chronic renal disease. In P. Schenck, *Home-prepared dog & cat diets*. (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 181-194). Iowa: Wiley-Blackwell.

Senior DF. (2006). Chronic renal failure. In *2006 Proceedings of The Latin American Veterinary Conference*, Sep 29-30 & Oct 1-2, Lima, Peru, 17-20. Acedido em Abr. 6, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/lavc/lavc2006/senior3.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/lavc/lavc2006/senior3.pdf)

Seyrek-Intas, D. & Kramer, M. (2008). Renal imaging in cats. *Veterinary Focus*, 18(2), 23-30.

Sparkes, A.H. (2006) Chronic renal failure in cat. In *2006 Proceedings of World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*. Oct 11-14, Prague, Czech Republic, 351-353. Acedido em Abr. 6, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Sparkes1.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Sparkes1.pdf)

Sparkes, A.H. (2007) Chronic renal failure in cat. In *2007 Proceedings of Voorjaarsdagen European Veterinary Conference*. Amsterdam, Netherlands, 104-105. Acedido em Abr. 6, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2007/comp\\_anim/Sparkes5.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2007/comp_anim/Sparkes5.pdf)

Sparkes, A.H. & Mardell, E.J. (2006). Proteinuria and microalbuminuria in cats. In *2006 Proceedings of World Small Animal Veterinary Congress*. Oct 11-14, Prague, Czech Republic, 372-373. Acedido em Abr. 12, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Sparkes3.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Sparkes3.pdf)

Sturgess, M.A. (2008). Nutritional management of renal disease. In *2008 Proceedings of the 33<sup>rd</sup> World Small Animal Veterinary Congress*. Dublin, Ireland, 281-284. Acedido em Abr. 28, 2010, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture12/76.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture12/76.pdf)

Syme, H. (2009). Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator?. *J Feline Med Surg*, 11, 211-218

Vaden, S.L. (2005). Renal biopsy of dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 11-22.

Verlander, J.W. (2009). Fisiología renal. In J.G. Cunningham, *Fisiología veterinaria*. (4<sup>a</sup> ed.). (pp. 409-442). Barcelona: Guanabara Koogan.

Vétoquinol. (2009). *Azodyl® – enteric dialysis® reduces azotemia associated with CKD*. Acedido em 8 de Abril de 2010, de Vétoquinol, disponível em: <http://www.vetoquinolusa.com>

Watson, A.D.J. & Lefebvre, H.P. (2010). *Using urine specific gravity*. Acedido em 18 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education05.shtml>

White, J.D., Malik, R., Norris, J.M. & Malikides, N. (2010). Association between naturally occurring chronic kidney disease and feline immunodeficiency virus infection status in cats [abstract]. *J Am Vet Med Assoc*, 236(4), 424-9.

White, J.D., Norris, J.M., Baral, R.M. & Malik, R. (2006). Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats: a prospective study of 184 cases. *Aust Vet J*, 84(6), 188-194.



## Anexos

Anexo 1: Casuística referente ao estágio realizado no Hospital Veterinário Montenegro de Setembro de 2009 a Março de 2010.

Tabela 1: Descrição da casuística acompanhada nas consultas, de acordo com as diferentes áreas médicas.

<b>Consultas</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
Oftalmologia	9,1
Otorrinolaringologia	6,5
Sistema Muscular e Osteoarticular	13,3
Toxicologia	2,0
Sistema Linfohematopoiético	7,6
Doenças Infecto-Contagiosas	5,0
Nefrologia e Urologia	6,0
Dermatologia	4,7
Cardiologia	7,5
Pneumologia	5,6
Estomatologia e Odontologia	8,6
Endocrinologia	2,7
Doenças Pancreáticas	0,8
Doenças Hepáticas	1,5
Gastrenterologia	8,5
Neurologia	4,5
Ginecologia e Obstetrícia	4,1
Andrologia	2,1
Total	100,0

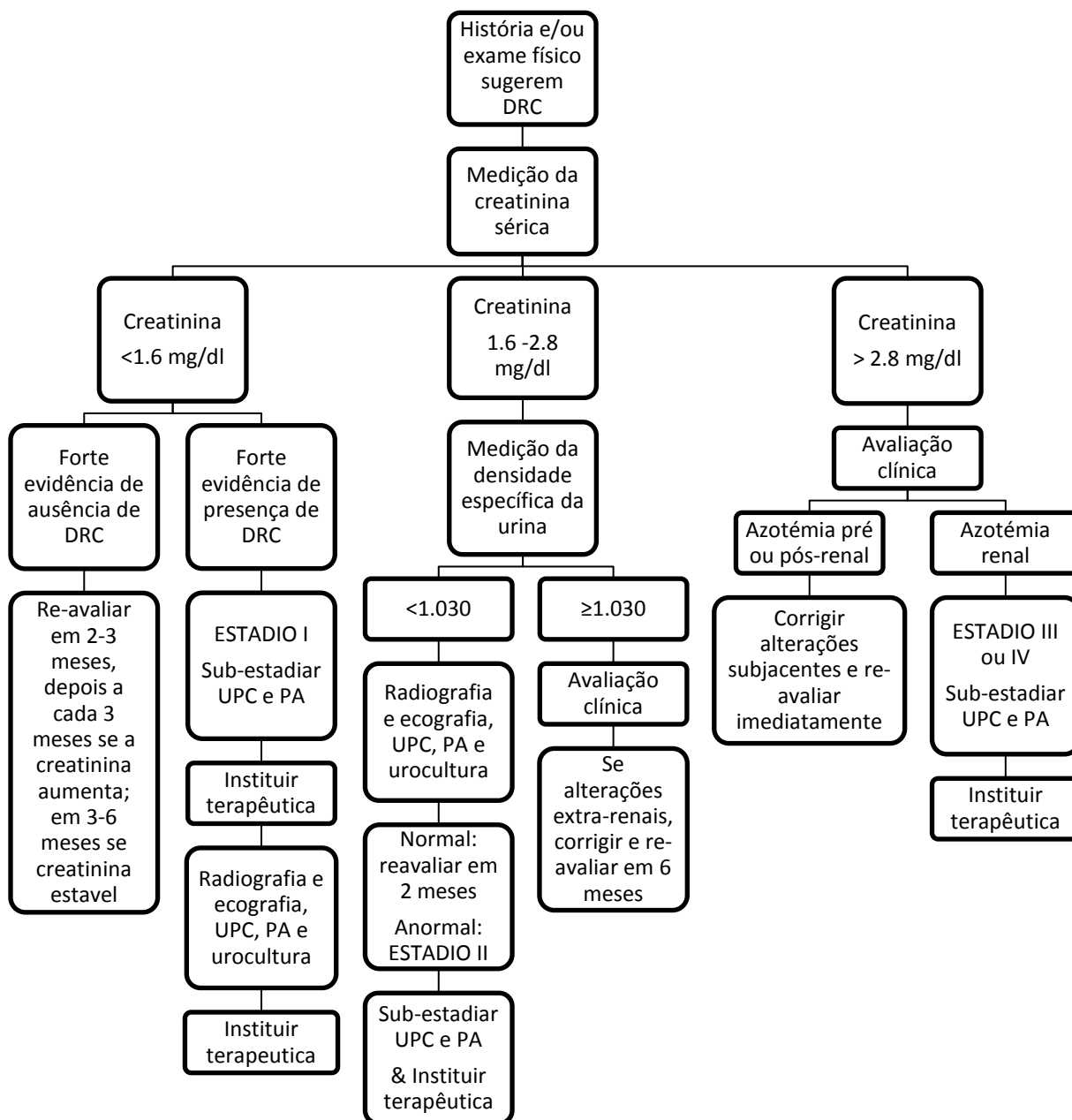
Tabela 2: Cirurgias acompanhadas durante o período de estágio.

<b>Tipo de cirurgia</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
Cirurgia de Tecidos Moles	60,2
Ortopedia/Traumatologia	8,1
Cirurgias Oftalmológicas	0,8
Cirurgias de Animais Exóticos	0,9
Pequenas Cirurgias	30,0
Total	100,0

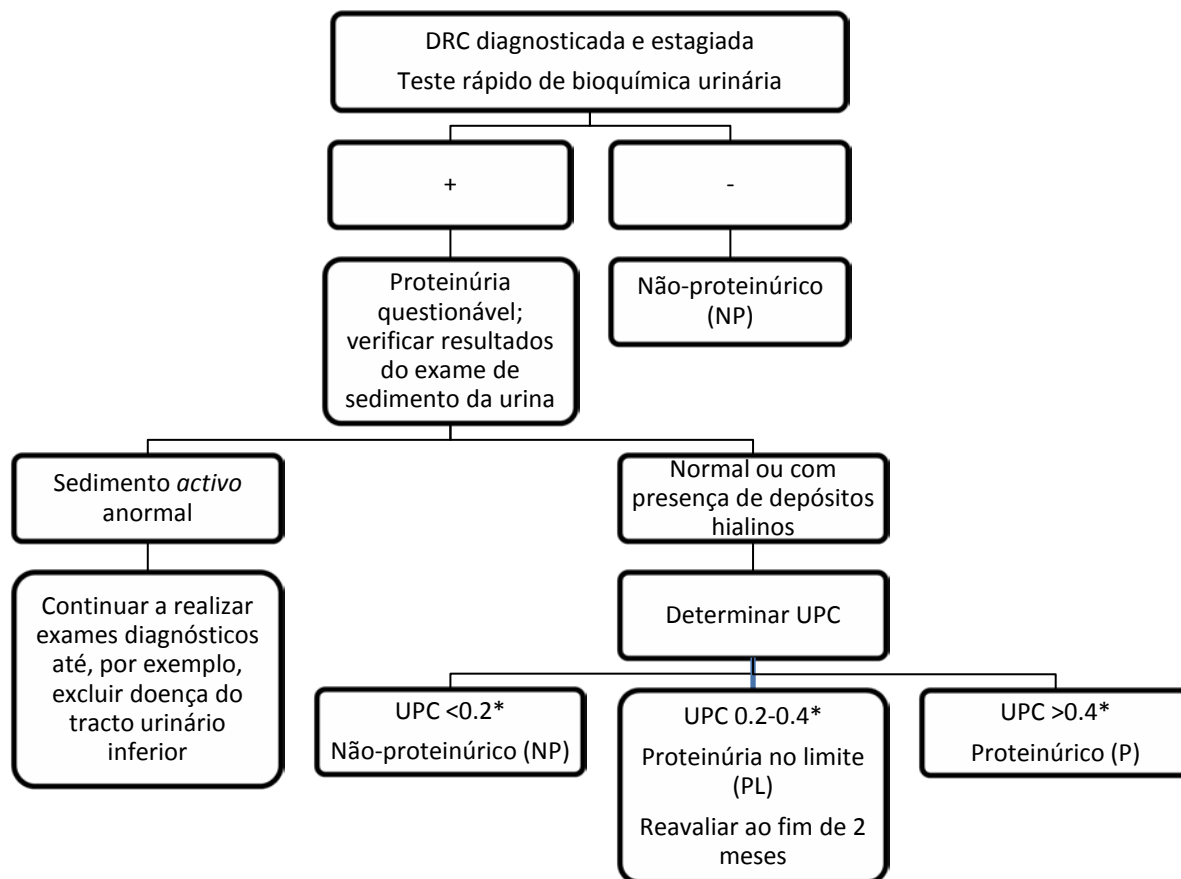
Tabela 3: Exames imagiológicos acompanhados durante o período de estágio.

<b>Exames imagiológicos</b>	<b>Frequência Relativa (%)</b>
Ecografia	22,6
Ecocardiografia	2,2
Electrocardiograma	3,4
Endoscopia	0,9
Rinoscopia	0,3
Colonoscopia	0,6
Radiografia	66,5
Mielografia	2,5
Tomografia Axial Computorizada	0,9
Ressonância Magnética	0,1
Total	100,0

Anexo 2: Algoritmo para o estadiamento da DRC em felinos, proposto pela IRIS, 2009 (adaptado de IRIS 2009a).



Anexo 3: Algoritmo para sub-estadiamento da DRC em felinos, através da medição da proteinúria, proposto pela IRIS, 2009 (adaptado de IRIS, 2009a).

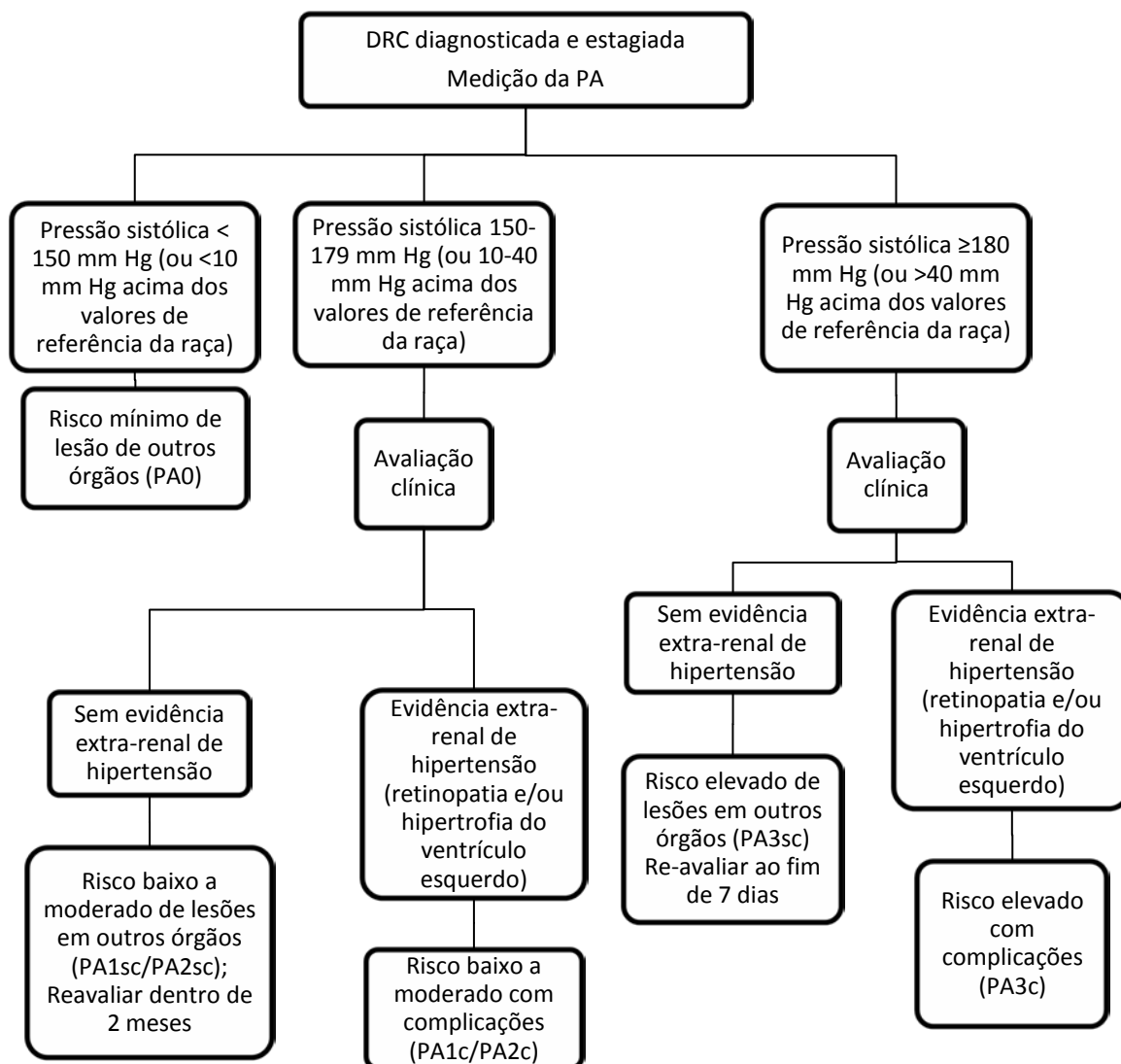


\* Demonstrar persistência da proteinúria através da reavaliação:

- em 2 semanas a 2 meses se PL;
- em 2-4 semanas se P.

Se UPC >2 não é necessário demonstrar persistência para iniciar a terapêutica (proteinúria severa).

Anexo 4: Algoritmo para sub-estadiamento da DRC em felinos, através da medição da pressão arterial, proposto pela IRIS, 2009 (adaptado de IRIS, 2009a).



Legenda:

PA – pressão arterial;

0 – risco mínimo de lesões/complicações nos órgãos-alvo;

1 – risco baixo de lesões/complicações nos órgãos-alvo;

2 – risco moderado de lesões/complicações nos órgãos-alvo;

3 – risco elevado de lesões/complicações nos órgãos-alvo;

sc – sem evidência de lesões/complicações nos órgãos-alvo;

c – com evidência de lesões/complicações nos órgãos-alvo.